Société Française de Microbiologie

EUCAST
EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infcctious Diseases

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2025
V.1.0 Juin

Coordonnateur :
Laurent DORTET
Hôpital de Bicêtre,
Service de Bactériologie-Hygiène
Tél : 01 45 21 20 19
E-mail : laurent.dortet@aphp.fr

Secrétaire :
Frédéric SCHRAMM
CHU de Strasbourg
Laboratoire de Bactériologie
Tél : 03 69 55 14 61
E-mail : frederic.schramm@chru-strasbourg.fr

Membres :
Marlène AMARA (représentante du CA-SFM à l'EUCAST), Olivier BARRAUD, Julien CADENET, Vincent CATTOIR, Laurent DORTET, Céline DUPIEUX-CHABERT, Sylvain GOUTELLE, Katy JEANNOT, Raphaël LEPEULE, Gérard LINA, Hélène MARCHANDIN, Delphine POITRENAUD, Frédéric SCHRAMM, Asmaa TAZI

LICENCE D'UTILISATION ET PRÉCAUTIONS D'USAGE

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

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 11 mars 1957, article 40 et 41 et Code Pénal, article 425).
Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre français d'exploitation du droit de copie-CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, Tél : 01 44 07 47 70.

© Société Française de Microbiologie

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

Toute référence à un chapitre du CA-SFM / EUCAST se mentionne de la façon suivante :
Société Française de Microbiologie
Titre du chapitre. In : CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2025 : p.XX-XX.

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

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE
36, avenue Jean Moulin 75014 Paris
Tél. 09 63 04 70 73
Fax. 01 45 67 46 98
www.sfm-microbiologie.org
secretariat@sfm-microbiologie.org

V1.0 Juin 2025

SOMMAIRE

1. DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES 11

1. 1. Préparation des milieux utiles aux méthodes CA-SFM / EUCAST pour la diffusion en milieu gélosé et la détermination des CMI par microdilution en milieu liquide 11
1.1.1. Diffusion en gélose : milieux 11
1.1.2. Détermination des CMI en milieu liquide (microdilution) : milieux 12
1. 2. Conditions techniques générales pour les méthodes de diffusion 13
1. 3. Contrôle de qualité interne 19
Souches principales du contrôle de qualité
1.3.1 *Escherichia coli* ATCC 25922 22
1.3.2 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 24
1.3.3 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 25
1.3.4 *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 26
1.3.5 *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 27
1.3.6 *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 28
1.3.7 *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 29
1.3.8 *Helicobacter pylori* CCUG 17874 29
1.3.9 *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741 30
Souches complémentaires du contrôle de qualité pour la détection de mécanismes de résistances spécifiques et le contrôle des inhibiteurs
1.3.10 *Escherichia coli* ATCC 35218 30
1.3.11 *Escherichia coli* NCTC 13846 31
1.3.12 *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 31
1.3.13 *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2814 31
1.3.14 *Staphylococcus aureus* NCTC 12493 31
1.3.15 *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 32
1.3.16 *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 32

2. RÉSISTANCES NATURELLES AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPÈCES BACTÉRIENNES D'INTÉRÊT MÉDICAL 33

2. 1. Bacilles à Gram négatif non exigeants 33
2.1.1. *Enterobacterales* 33
2.1.2. *Aeromonas* spp. 34
2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires 35
2. 2. Autres bactéries à Gram négatif 36
2. 3. Cocci à Gram positif 36
2. 4. Bacilles à Gram positif 37
2. 5. Bactéries anaérobies strictes 38

3. DÉFINITION DES CATÉGORIES CLINIQUES 40

4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPÈCE 41

5. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRÉTATION DES CMI ET DES DIAMÈTRES CRITIQUES DES ZONES D'INHIBITION 45

5. 1. *Enterobacterales* 47
5. 2. *Pseudomonas* spp. 57
5. 3. *Acinetobacter* spp. 61
5. 4. *Stenotrophomonas maltophilia* 64
5. 5. *Burkholderia cepacia* complex 66
5. 6. *Burkholderia pseudomallei* 67
5. 7. *Achromobacter xylosoxidans* 69
5. 8. *Staphylococcus* spp. 71
5. 9. *Enterococcus* spp. 79
5. 10. *Streptococcus pneumoniae* 84
5. 11. Streptocoques des groupes A, B, C ou G 89
5. 12. Autres streptocoques 94
5. 13. *Listeria monocytogenes* 99
5. 14. *Corynebacterium* spp. (à l'exception de *C. diphtheriae* complex) 100

V1.0 Juin 2025

5. 15. *Corynebacterium diphtheriae* complex 101
5. 16. *Bacillus* spp. (à l'exception de *B. anthracis*) 102
5. 17. *Aerococcus* spp. 103
5. 18. *Haemophilus* spp. 104
5. 19. *Neisseria gonorrhoeae* 108
5. 20. *Neisseria meningitidis* 109
5. 21. *Moraxella catarrhalis* 110
5. 22. *Pasteurella* spp. 113
5. 23. *Helicobacter pylori* 114
5. 24. *Campylobacter* spp. 116
5. 25. *Kingella* spp. 118
5. 26. *Aeromonas* spp. 120
5. 27. *Vibrio* spp. 121
5. 28. Anaérobies 122

MYCOBACTÉRIES **126**

ANNEXE 1 **139**
La Concentration Critique Épidémiologique ou ECOFF ou cut-off épidémiologique

ANNEXE 2 **140**
La Zone d'Incertitude Technique (ZIT) de l'antibiogramme

ANNEXE 3 **143**
Antibiogramme en l'absence de concentration critique clinique

ANNEXE 4 **149**
Antibiogramme direct par dilution à partir de flacons d'hémocultures positives

ANNEXE 5 **150**
Lecture interprétative des antibiogrammes pour les *Enterobacterales*

ANNEXE 6 **152**
Algorithme phénotypique de criblage des souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémases : recommandations du CA-SFM/EUCAST

ANNEXE 7 **153**
Catégorisation clinique et formulation des résultats

ANNEXE 8 **157**
Possibilité de substituer la réalisation d'un antibiogramme par une prestation de conseil

ANNEXE 9 **158**
Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

AVANT-PROPOS

Comme chaque année, le document fait l'objet d'un certain nombre de modifications (révision de concentrations et de diamètres critiques, corrections ou précisions de certaines règles d'interprétation, révision des listes de molécules à tester…).

Principales modifications des chapitres spécifiques de genres/espèces.

- *Enterobacterales* : les règles d'interprétation mise en place au cours des dernières années sont complétées par des règles pour la pipéracilline-tazobactam (interprétation pour les souches hyperproductrices de céphalosporinases).
- *Acinetobacter* & *Stenotrophomonas* : pour permettre une meilleure adéquation avec les cibles PK/PD atteignables, les concentrations critiques de plusieurs molécules ont été revues à la baisse (ou supprimées) et les diamètres critiques ont été adaptés en conséquence.
- Staphylocoques : le texte explicatif sur les genres/espèces pour lesquels les valeurs critiques s'appliquent a été reformulé, et les instructions pour la détermination des CMI aux glycopeptides ont été revues.
- Entérocoques & streptocoques : des modifications importantes ont été introduites pour les valeurs critiques et les règles qui s'appliquent pour les β-lactamines.

Annexes

- Annexe 5 : les tableaux pour lecture interprétative des *Enterobacterales* ont été complétés avec l'ajout de molécules et l'ajout d'un nouveau tableau pour le cas des métalloenzymes avec BLSE.
- Nouvelle Annexe 7 : cette annexe reprend la partie de la précédente annexe 3 dédiée aux catégories cliniques, mais intègre désormais aussi une liste de tous les couples antibiotique/bactérie nécessitant une formulation particulière des résultats, ainsi que les propositions de formulation des résultats pour cas particuliers.
- Nouvelle annexe 8 : cette annexe donne des propositions de commentaires qui peuvent se substituer (dans certains cas) à la réalisation de l'antibiogramme.

Le CA-SFM a adopté le référentiel EUCAST depuis 2014, mais il s'appuie également sur les avis des experts français, ainsi que sur le réseau des CNR, et accorde une importance majeure au fait que les résultats des antibiogrammes soient en accord avec les recommandations thérapeutiques françaises, notamment celles de la SPILF ou de la HAS. C'est pourquoi les recommandations proposées par le CA-SFM peuvent – dans certains cas – être différentes de celles proposées par l'EUCAST. Les principales différences entre le référentiel européen et le référentiel français feront désormais l'objet d'explications argumentées : l'argumentaire correspondant sera prochainement disponible en ligne sur la page web du CA-SFM sur le site de la SFM.

Juin 2025
Laurent Dortet et Frédéric Schramm

Le CA-SFM souhaite remercier les contributeurs à la rédaction de la version 2025 du communiqué :

- le Pr Luc Dubreuil, qui continue d'épauler notre groupe en partageant encore régulièrement avec nous son expertise sur les bactéries anaérobies strictes ;
- le Pr Alexandra Aubry, pour la relecture du chapitre des mycobactéries.

Modifications des tableaux spécifiques d'espèces du communiqué CA-SFM 2025

Les principaux ajouts ou modifications sont surlignés en jaune dans le document, et les éléments supprimés sont majoritairement indiqués par la marque « […] ». Pour ne pas surcharger inutilement le document, certaines modifications sans impact sur le rendu des résultats ou sur la compréhension des règles, ou des modifications principalement limitées à une reformulation de notes ou de commentaires ne font pas l'objet d'un marquage spécifique.

Le tableau ci-dessous liste les principales modifications effectuées dans la version 2025 du communiqué par rapport à la version précédente de 2024. Une lecture attentive de l'ensemble des chapitres reste tout de même recommandée pour pouvoir apprécier pleinement l'intégralité des modifications de paramétrage informatique à réaliser.

Chapitre	Modifications
Modifications communes à plusieurs chapitres	• Suppression des diamètres critiques pour éravacycline • Couples antibiotique/bactérie avec formulation spécifique des résultats : renvoi depuis les chapitres vers l'annexe 7 (dont ajout fosfomycine iv et rifampicine pour la formulation « sensible en association ») • Ajout de la mention « dépistage » pour certains couples antibiotique/bactérie
Méthodologie	**Chapitre 1. 2 Conditions techniques générales pour les méthodes de diffusion** • 9.3 Contrôle de qualité : ajout d'indications pour *Streptococcus pneumoniae* **Chapitre 1.3 contrôle de qualité interne** • Tableau 4 (souches du contrôle de qualité interne) : modifications pour *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas matophilia* et *Burkholderia cepacia* complex • 1.3.1 *Escherichia coli* [contrôle de qualité (souche sauvage)] : ajout céfépime-enmétazobactam et minocycline (CMI et diamètres) • 1.3.2 *Pseudomonas aeruginosa* [contrôle de qualité (souche sauvage)] : ajout ceftazidime 30 µg, pipéracilline 30 et 100 µg et pipéracilline-tazobactam 100-10 µg • 1.3.12 *Klebsiella pneumoniae* [contrôle de qualité (souche complémentaire)] : ajout aztréonam-avibactam 30-20 µg
Résistances naturelles	***Enterobacterales*** • Suppression de la résistance naturelle aux aminosides pour *Plesiomonas shigelloides* • Suppression de la résistance naturelle aux cyclines pour *Morganella morganii* **Bacilles à Gram négatif non fermentaires** • Corrections apportées aux résistances naturelles communes • Ajout de la résistance naturelle à la colistine pour *Achromobacter xylosoxidans* **Bactéries anaérobies strictes** • Ajout de la résistance naturelle au métronidazole pour les *Lactobacillus* hétérofermentaires et apparentés
Concentrations critiques PK/PD	• Ajout de « valeurs génériques » pour céfépime-enmétazobactam, céfoxitine, aztréonam-avibactam, délafloxacine, éravacycline et fosfomycine iv • Modification pour doxycycline
Notes générales	• Des éléments de l'ancienne note 9 sont intégrées dans la nouvelle annexe 7 • Ajout d'une note sur les valeurs critiques qui ne s'appliquent que pour des contextes cliniques particuliers et/ou que pour certains genres/espèces du chapitre concerné
Enterobacterales	**Méthodologie** • Modification de la liste « standard » **Règles** • Ajout de la pipéracilline-tazobactam pour le commentaire qui s'applique aux *Enterobacterales* « sauvages » du groupe 3 • Ajout d'une règle de lecture interprétative pour la pipéracilline-tazobactam et les *Enterobacterales* hyperproductrices de céphalosporinase • La règle pour les fluoroquinolones en cas de résistance à la ciprofloxacine (hors *Salmonella*), s'applique à toutes les fluoroquinolones (délafloxacine y compris) **Valeurs critiques et ZIT** • Ajout de valeurs critiques pour céfépime-enmétazobactam, ajout des diamètres critiques et d'une ZIT pour aztréonam-avibactam et ajout d'indications pour cyclines et *Yersinia*. • Modification des diamètres critiques pour ceftriaxone • Extension de l'applicabilité des valeurs critiques de la fosfomycine *per os* « cystites » à *P. mirabilis* et *Citrobacter* spp. **Notes/commentaires** • Ajout de notes pour ticarcilline et ticarcilline-acide clavulanique • Suppression de l'ancienne note 1 pour *Salmonella* et ciprofloxacine • Suppression de l'ancienne note 5 pour la déduction du résultat de triméthoprime-sulfaméthoxazole en cas de sensibilité au triméthoprime « cystites »

Chapitre	Modifications
Pseudomonas spp.	**Méthodologie** • Modification des listes « standard » et « complémentaire » **Valeurs critiques et ZIT** • Ajout d'une ZIT (diamètres) pour céfépime • Modification pour fosfomycine **Notes/commentaires** • Ajout de notes pour ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, céfépime-enmétazobactam et aztréonam-avibactam • Modification de la note pour fosfomycine (modalités de rendu des résultats)
Acinetobacter spp.	**Méthodologie** • Modification des listes « standard » et « complémentaire » **Valeurs critiques** • Suppression ticarcilline et ticarcilline-acide clavulanique • Modifications pour pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime et minocycline **Notes/commentaires** • Ajout de notes pour céfépime-enmétazobactam, ceftazidime-avibactam et éravacycline • Modification de la note pour céfidérocol
Stenotrophomonas maltophilia	**Méthodologie** • Modification des listes « standard » et « complémentaire » **Valeurs critiques** • Suppression ceftazidime (et ajout d'une note explicative) • Modifications pour ticarcilline-acide clavulanique, lévofloxacine, minocycline et triméthoprime-sulfaméthoxazole **Notes/commentaires** • Ajout de notes pour aztréonam-avibactam et tigécycline • Modification des notes pour céfidérocol et minocycline
Burkholderia cepacia complex	**Méthodologie et valeurs critiques** • Ajout d'une note générale pour le chapitre
Achromobacter xylosoxidans	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Notes/commentaires** • Ajout de notes pour imipénème et méropénème-vaborbactam
Staphylococcus spp.	**Méthodologie** • Précisions apportées à la liste des genres et espèces pour lesquelles les valeurs critiques s'appliquent • Modification de la liste « complémentaire » **Valeurs critiques** • Modifications pour lévofloxacine et vancomycine **Règles et Notes/commentaires** • Modification des notes pour les fluoroquinolones (dépistage de la résistance), les aminosides (modalités de rendu des résultats), les lipoglycopeptides (possibilité d'utiliser les bandelettes à gradient de concentration) et la vancomycine (adaptation pour la valeur critique à 1 mg/L) • Suppression d'instructions pour les glycopeptides • Modification de la note pour éravacycline
Enterococcus spp.	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » • Règles • Modification de la règle d'interprétation pour *E. faecalis* et les β-lactamines **Valeurs critiques** • Modifications pour ampicilline, amoxicilline, pipéracilline, imipénème, vancomycine, éravacycline et tigécycline • Suppression des valeurs critiques pour érythromycine et rifampicine **Notes/commentaires** • Reformulation de la note pour les aminosides
Streptococcus pneumoniae	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Règles** • Modification de l'algorithme de dépistage de la résistance aux β-lactamines (et modification des notes associées) • Modification des règles pour les macrolides/lincosamides/streptogramines et des notes associées **Valeurs critiques** • Modification pour pénicilline G • Ajout d'indications pour les endocardites • Suppression de pénicilline V **Notes/commentaires** • Ajout d'une mise en garde pour les bandelettes de pénicilline G

Chapitre	Modifications
Streptocoques des groupes A, B, C ou G	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Règles** • Modification des règles pour les macrolides/lincosamides/streptogramines et des notes associées **Valeurs critiques** • Modifications pour pénicilline G et rifampicine • Suppression de ampicilline et pénicilline V **Notes/commentaires** • Modification des notes pour les pénicillines, les fluoroquinolones, les aminosides et les glycopeptides/lipoglycopeptides
Autres streptocoques	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Règles** • Modification des règles pour les macrolides/lincosamides/streptogramines et des notes associées **Valeurs critiques** • Modification pour pénicilline G et rifampicine • Ajout de valeurs critiques pour linézolide (et ajout d'une note associée) **Notes/commentaires** • Modification des notes pour les β-lactamines, la rifampicine (modalités de rendu des résultats), les aminosides et les glycopeptides/lipoglycopeptides
Corynebacterium spp.	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire »
Bacillus spp.	**Valeurs critiques, ZIT, notes/commentaires** • Ajout d'une ZIT (diamètres) et d'une note pour vancomycine
Haemophilus spp.	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Règles et valeurs critiques** • Ajout d'indications pour les endocardites • Modifications pour céfotaxime, ceftriaxone et ciprofloxacine
Neisseria gonorrhoeae	**Valeurs critiques** • Modification pour gentamicine (suppression de la restriction aux seules infections urogénitales et anales)
Moraxella catarrhalis	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Notes/commentaires** • Modification de la note pour amoxicilline
Helicobacter pylori	**Notes/commentaires** • Modification des notes pour rifabutine/rifampicine et tétracycline
Campylobacter spp.	**Méthodologie** • Simplification de la formulation pour les instructions méthodologiques • Modification de la liste « complémentaire »
Kingella spp.	**Méthodologie** • Modification de la liste « complémentaire » **Valeurs critiques** • Ajout des diamètres critiques pour amoxicilline-acide clavulanique (et modification de la note associée)
Anaérobies	**Méthodologie** • Précisions apportées pour les genres/espèces concernés par ce chapitre **Valeurs critiques et ZIT** • Modification pour moxifloxacine et ajout d'une ZIT (diamètres)
Mycobactéries	**Méthodologie** • Modifications pour le dénombrement de l'inoculum

Chapitre	Modifications
Annexes	**Annexe 3** • Consacrée uniquement aux antibiogrammes en l'absence de concentration critique clinique **Annexe 5 (lecture interprétative pour les *Enterobacterales*)** • Ajout de molécules (pipéracilline-tazobactam, céfépime-enmétazobactam et céfidérocol) • Ajout d'un nouveau tableau (métalloenzymes avec BLSE) **Nouvelle annexe 7 (Catégorisation clinique et formulation des résultats)** • Intègre la partie de l'ancienne annexe 3 consacrée aux catégories cliniques • Ajout de la liste des couples antibiotique/bactérie nécessitant une formulation particulière des résultats • Ajout d'un tableau avec les propositions de formulation des résultats et de transcodage **Nouvelle annexe 8 (Possibilité de substituer la réalisation d'un antibiogramme par une prestation de conseil)** • Propositions de commentaires qui peuvent se substituer à l'antibiogramme **Annexe 9 (Tableau des posologies)** • Suppression des durées de stabilité et renvoi vers la recommandation spécifique de la SPILF • Modifications pour pénicilline G (suppression des cas particuliers pour *S. pneumoniae*), ampicilline-sulbactam (ajout de la dose de charge), clindamycine et adaptation des notes destinées au rappel des couples antibiotique/bactérie nécessitant obligatoirement des fortes posologies • Ajout des posologies pour céfépime-enmétazobactam

V1.0 Juin 2025

Abréviations et terminologie	
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASC	Aire sous la courbe
ATCC	American Type Culture Collection http://www.atcc.org
BLNAR	Résistance à l'ampicilline sans production de β-lactamase
BLSE	β-lactamase à spectre étendu
β-NAD	β-nicotinamide adénine dinucléotide
CCUG	Culture Collection University of Göteborg http://www.ccug.se
CECT	Colección Española de Cultivos Tipo http://www.cect.org
CIP	Collection de souches de l'Institut Pasteur http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNR	Centre national de Référence
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) have DSM numbers http://www.dsmz.de/index.htm
ECOFF	Concentration critique épidémiologique ou cut-off épidémiologique (Epidemiological Cut-OFF)
EP	En préparation
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.eucast.org
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MH	Gélose ou bouillon Mueller-Hinton
MH-F	Gélose ou bouillon Mueller-Hinton pour bactéries à croissance lente (MH additionné de 5 % de sang de cheval défibriné et de 20 mg/L de β-NAD)
NA	Non applicable
NCTC	National Collection of Type Cultures https://www.culturecollections.org.uk
SARM	*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (possédant le gène *mecA* ou *mecC*)
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SFPT	Société française de pharmacologie et de thérapeutique
Solution salée	Solution saline d'environ 0,9 % de NaCl
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
TECOFF	Concentration critique épidémiologique ou cut-off épidémiologique provisoire (Tentative ECOFF)
UFC	Unités formant colonies
ZIT	Zone d'incertitude technique

1. DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

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

1.1.1. Diffusion en gélose : milieux

Gélose Mueller-Hinton (MH) et gélose MH au sang de cheval défibriné et additionnée de β-NAD (MH-F).

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

La gélose MH-F additionnée de 5 % de sang de cheval défibriné mécaniquement et de 20 mg/L de β-NAD, est employée pour les bactéries à croissance lente (voir Tableau 1, page 14).

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

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

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

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

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

Contrôle de qualité	
1.	Employer une électrode de contact pour vérifier que le pH se situe entre 7,2 et 7,4.
2.	Contrôler l'épaisseur de la gélose (4 mm ± 0,5 mm).
3.	Vérifier que le milieu permet une bonne croissance de la (des) souche(s) du contrôle de qualité proposée(s).

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

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

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

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

Le bouillon MH-F est préparé comme suit :

Réactifs	
1.	Bouillon MH ajusté en cations divalents.
2.	Sang de cheval lysé à 50 %.
3.	β-Nicotinamide adénine dinucléotide (β-NAD), pureté ≥ 98 %.

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

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

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

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

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

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

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

2.	Préparation des milieux et stockage
2.1	Préparer la gélose MH selon les indications du fabricant en ajoutant, pour les bactéries à croissance lente, les suppléments pour la gélose au sang MH-F comme indiqué dans le Tableau 1. La préparation et l'addition des suppléments sont décrites en détail : https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/media_preparation/.
2.2	L'épaisseur de la gélose doit être de 4 mm ± 0,5 mm (approximativement 25 mL pour une boîte de 90 mm de diamètre, 31 mL pour une boîte de 100 mm de diamètre, 71 mL pour une boîte de 150 mm de diamètre et 40 mL pour une boîte carrée de 120 mm de côté.
2.3	La surface de la gélose doit être sèche avant emploi. On ne doit pas voir de condensation à la surface de la gélose ou dans le couvercle de la boîte. Si nécessaire, la surface des géloses peut être séchée durant une nuit en laissant les géloses à température ambiante, ou en plaçant les géloses à l'étuve avec le couvercle entrouvert pendant environ 15 min, mais les géloses ne doivent pas être desséchées.
2.4	Conserver les géloses préparées au laboratoire à 4-8 °C. Si elles sont conservées au-delà de 7 jours, les conserver en sachet plastique scellé.
2.5	Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire doivent être déterminées localement dans le cadre du programme d'assurance qualité.
2.6	Il convient de suivre les recommandations du fabricant pour le mode de conservation des géloses prêtes à l'emploi. Les utiliser avant péremption.

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

Micro-organisme	Milieu
Enterobacterales	Gélose MH
Pseudomonas spp.	Gélose MH
Acinetobacter spp.	Gélose MH
Stenotrophomonas maltophilia	Gélose MH
Burkholderia cepacia complex et *B. pseudomallei*	Gélose MH
Achromobacter xylosoxidans	Gélose MH
Staphylococcus spp.	Gélose MH
Enterococcus spp.	Gélose MH
Streptococcus pneumoniae	Gélose MH-F[1]
Streptocoques des groupes A, B, C, G	Gélose MH-F[1]
Autres streptocoques	Gélose MH-F[1]
Listeria monocytogenes	Gélose MH-F[1]
Corynebacterium spp. (y compris *diphtheriae* complex)	Gélose MH-F[1]

Tableau 1 Milieux de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	
Organisme	**Milieu**
Bacillus spp. (à l'exception de *B. anthracis*)	Gélose MH
Aerococcus spp.	Gélose MH-F[1]
Haemophilus spp.	Gélose MH-F[1]
Neisseria gonorrhoeae	Gélose chocolat Polyvitex®
Neisseria meningitidis	Gélose MH-F[1]
Moraxella catarrhalis	Gélose MH-F[1]
Pasteurella spp.	Gélose MH-F[1]
Helicobacter pylori	Gélose MH + 10 % de sang défibriné de cheval (ou de mouton) ; à défaut, gélose Schaedler + 5 % de sang de mouton défibriné + vitamine K (10 mg/L) + hémine (10 mg/L) ; à défaut, gélose MH-F
Campylobacter spp.	Gélose MH-F[1]
Kingella spp.	Gélose MH-F[1]
Aeromonas spp.	Gélose MH
Vibrio spp.	Gélose MH
Anaérobies	Gélose Brucella + 5 % de sang de mouton + vitamine K1 (1 mg/L) + hémine (5 mg/L)

[1] MH + 5 % de sang de cheval défibriné mécaniquement + 20 mg/L β-NAD.

3.	**Préparation de l'inoculum**
3.1	La méthode décrite ci-dessous convient pour toutes les bactéries, y compris celles à croissance lente. Cette technique, qui reprend *in extenso* les recommandations de l'EUCAST, et qui ne répond certainement pas à certaines situations d'urgence, n'exclut pas la possibilité de réaliser un antibiogramme direct sur la primoculture sans repiquage pour certains prélèvements (LCR, hémoculture...). Réaliser une suspension bactérienne en solution salée pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme McFarland (Tableau 2, page 16), ce qui correspond à un inoculum d'environ 1 à 2 × 10^8 UFC/mL pour *Escherichia coli*.
3.2	Prélever des colonies isolées en milieu gélosé avec une öse stérile ou un écouvillon en coton. Si possible, prélever plusieurs colonies afin d'éviter de sélectionner un variant atypique. Suspendre les colonies en milieu salé et mélanger pour obtenir une suspension homogène.
3.3	Ajuster la densité bactérienne au standard 0,5 McFarland en ajoutant plus de solution salée ou plus de bactéries. Un inoculum lourd engendre des diamètres plus petits et inversement.
3.3.1	Il est recommandé d'employer un densitomètre pour ajuster l'inoculum : dans ce cas, une légère variation peut être tolérée, sans dépasser l'intervalle entre 0,4 et 0,6 McFarland. L'appareil doit être calibré avec un étalon de la gamme de McFarland selon les recommandations du fabricant.
3.3.2	On peut également comparer à l'œil nu la turbidité de la suspension bactérienne à celle d'un étalon 0,5 de la gamme McFarland. Dans ce cas, agiter vigoureusement l'étalon de turbidité sur un vortex avant usage (certains étalons commerciaux sont gélifiés et ne doivent pas être agités ; suivre les recommandations du fabricant). Pour faciliter la comparaison de la suspension bactérienne avec l'étalon, se placer face à un fond blanc avec des lignes noires.
3.3.3	Pour *Streptococcus pneumoniae*, privilégier le prélèvement des colonies sur gélose au sang et ajuster l'inoculum à 0,5 McFarland. Si les colonies sont prélevées sur gélose chocolat, il faut ajuster l'inoculum à McFarland = 1 (si la mesure est effectuée avec un densitomètre, une légère variation peut être tolérée, sans dépasser l'intervalle entre 0,9 et 1,1 McFarland).
3.3.4	Pour les anaérobies stricts, à partir d'une primoculture de 24-48 h sur milieu gélosé, préparer une suspension en bouillon Brucella, bouillon Schaedler ou en solution salée équivalente au standard McFarland 1, ce qui correspond à un inoculum d'environ 10^8 UFC/mL (si la mesure est effectuée avec un densitomètre, une légère variation peut être tolérée, sans dépasser l'intervalle entre 0,9 et 1,1 McFarland). En cas de croissance insuffisante, des conditions optimisées de réalisation de l'antibiogramme peuvent être envisagées (régénération des bouillons par passage 10 min au bain-marie bouillant, utilisation de géloses préréduites).
3.3.5	Pour *Helicobacter pylori*, il faut ajuster l'inoculum à McFarland = 3, après avoir vérifié l'absence de formes coccoïdes (si la mesure est effectuée avec un densitomètre, une légère variation peut être tolérée : ne pas descendre en dessous de 2,9 McFarland, possibilité d'ajuster jusqu'à 3,5 McFarland au maximum si quelques formes coccoïdes sont observées).

Tableau 2 Préparation de l'étalon de turbidité McFarland 0,5	
1	Ajouter 0,5 mL d'une solution à 0,048 mol/L de $BaCl_2$ (1,175 % p/v $BaCl_2 \cdot 2\ H_2O$) à 99,5 mL d'une solution à 0,18 mol/L (0,36 N) de H_2SO_4 (1 % v/v) et agiter vigoureusement.
2	Vérifier la densité de la suspension à l'aide d'un densitomètre. L'absorbance à 625 nm doit être comprise entre 0,08 et 0,13.
3	Distribuer la suspension dans des tubes de même taille que ceux utilisés pour ajuster l'inoculum. Sceller les tubes.
4	Une fois scellés, conserver ces tubes à température ambiante et à l'abri de la lumière.
5	Avant usage, mélanger vigoureusement le tube à l'aide d'un vortex.
6	Renouveler l'étalon ou vérifier son absorbance après 6 mois de conservation.
7	Il convient de vérifier les étalons achetés dans le commerce en s'assurant que l'absorbance se situe dans les limites fixées.

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

5.	**Dépôt des disques imprégnés d'antibiotique**
5.1	Les charges des disques sont indiquées dans les tableaux où figurent les diamètres critiques et le contrôle de qualité.
5.2	Déposer les disques fermement à la surface de la gélose inoculée et sèche. Le contact avec la surface doit être étroit. Les disques une fois déposés ne peuvent être déplacés, car la diffusion des antibiotiques est très rapide.
5.3	Le nombre de disques déposés par boîte de Petri est limité du fait du chevauchement des zones d'inhibition et pour limiter les interférences entre les antibiotiques. Il est important que les diamètres des zones d'inhibition soient mesurables. Le nombre maximum de disques est fonction de la bactérie et des antibiotiques, car certains entraînent pour des souches sensibles des zones très larges. Un maximum de 6 disques convient pour les boîtes de 90 mm de diamètre, 12 (ou 16) pour celles de 150 mm de diamètre et 16 pour les boîtes carrées de 120 mm de côté. Les disques d'érythromycine et de clindamycine doivent être placés à une distance de 12-20 mm bord à bord afin de détecter la résistance inductible aux lincosamides, chez les staphylocoques et les streptocoques.
5.4	La décharge des disques conduit à des zones d'inhibition réduites et constitue une source d'erreur habituelle. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de respecter les points suivants :
5.4.1	Conserver les disques, y compris ceux en cartouches dans des conteneurs fermés avec un dessiccateur et à l'abri de la lumière (certains agents comme le métronidazole, le chloramphénicol ou les fluoroquinolones sont altérés en cas d'exposition prolongée à la lumière).
5.4.2	Conserver les disques selon les recommandations du fabricant.
5.4.3	Placer le matériel pour les tests à une température inférieure à 8 °C.
5.4.4	Pour éviter la condensation, laisser les disques ou les conteneurs des distributeurs revenir à la température ambiante avant de les ouvrir.
5.4.5	Ne pas utiliser de disques périmés.

6.	Incubation des géloses
6.1	Les incuber idéalement dans les 15 min qui suivent le dépôt des disques, sans dépasser 60 min. Si elles sont laissées à température ambiante après dépôt des disques, la pré-diffusion des antibiotiques engendrera des zones d'inhibition faussement agrandies.
6.2	Incuber les géloses comme indiqué dans le Tableau 3.
6.3	Pour les glycopeptides et certaines souches d'entérocoques, les colonies résistantes peuvent n'apparaître qu'après une période de 24 h d'incubation. Il est possible d'effectuer la lecture après 16 à 24 h et de répondre quand la souche est résistante, mais pour les souches qui apparaissent sensibles, les géloses doivent être réincubées et la lecture effectuée après au moins 24 h.
6.4	Pour le linézolide et les entérocoques et les staphylocoques, la résistance de bas niveau peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h pour être détectée.
6.5	Pour les anaérobies, lire à 20 ± 4 h d'incubation si la pousse est suffisante, sinon prolonger l'incubation d'une journée (effectuer la seconde lecture après 44 ± 4 h d'incubation). Pour la clindamycine et le métronidazole, il est possible d'effectuer la lecture après 16 à 24 h et de répondre quand la souche est résistante, mais pour les souches qui apparaissent sensibles, les géloses doivent être réincubées et la lecture effectuée après une incubation prolongée à 44 ± 4 h (recherche de résistance inductible).

Tableau 3
Conditions d'incubation

Micro-organisme	Conditions d'incubation
Enterobacterales	35 ± 2 °C (y compris pour les antibiogrammes de *Yersinia*), aérobiose, 20 ± 4 h
Pseudomonas spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Acinetobacter spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Stenotrophomonas maltophilia	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Burkholderia cepacia complex	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Burkholderia pseudomallei	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Achromobacter xylosoxidans	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Staphylococcus spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h (sauf linézolide : voir 6.4)
Enterococcus spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h (sauf linézolide et glycopeptides : voir 6.3 et 6.4)
Streptococcus pneumoniae	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Streptocoques des groupes A, B, C, G	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Autres streptocoques	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Listeria monocytogenes	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Corynebacterium spp. (y compris *diphtheriae* complex)	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)
Bacillus spp. (sauf *B. anthracis*)	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Aerococcus spp.	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)
Haemophilus spp.	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Neisseria gonorrhoeae	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)
Neisseria meningitidis	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Moraxella catarrhalis	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Pasteurella spp.	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h
Helicobacter pylori	35 ± 2 °C (croissance optimale à 36 ± 1 °C), microaérobiose, 44 ± 4 h (68 ± 4 h si croissance insuffisante à J2)
Campylobacter spp.	35 ± 2 °C, microaérobiose, 44 ± 4 h ; pour *C. jejuni* et *C. coli*, possibilité 41 ± 2 °C, microaérobiose, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)[1]
Kingella spp.	35 ± 2 °C, ≈ 5 % CO_2, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)
Aeromonas spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Vibrio spp.	35 ± 2 °C, aérobiose, 20 ± 4 h
Anaérobies	35 ± 2 °C, anaérobiose, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1 et pour la recherche de résistance inductible à la clindamycine et au métronidazole : voir 6.5).

[1] Pour les *Campylobacter*, la température d'incubation à 35 ± 2 °C peut être utilisée pour toutes les espèces. L'incubation à 41 ± 2 °C des antibiogrammes de *C. jejuni* et de *C. coli* est cependant possible, car elle permet une détection plus rapide des résistances. Mais les utilisateurs sont rendus attentifs au fait que cette température d'incubation à 41 ± 2 °C n'est utilisable que pour les antibiogrammes de *C. jejuni* et de *C. coli*. Les laboratoires sont libres du choix de la température à utiliser, mais il est cependant impératif que les antibiogrammes réalisés pour les autres espèces de *Campylobacter* (en particulier *C. fetus*) soient incubés à 35 ± 2 °C, car les espèces non thermophiles ne poussent pas à des températures proches de 41 °C.

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

8.	Mesure des zones d'inhibition et catégorisation clinique
8.1	La bordure de la zone d'inhibition doit être lue à l'œil nu et au niveau de la complète inhibition de la culture (sauf cas particulier, voir infra), la boîte étant placée à environ 30 cm de l'œil.
8.2	Ne pas tenir les boîtes face à une lampe (lumière transmise) ni employer une loupe grossissante (sauf cas particulier, voir infra).
8.3	Mesurer les diamètres des zones d'inhibition au millimètre le plus proche avec une règle, un pied à coulisse ou un système de lecture automatisé.
8.4	Interpréter les diamètres des zones d'inhibition par référence aux tableaux où figurent les diamètres critiques.
8.5	Si des modèles sont employés pour interpréter les diamètres des zones d'inhibition, les boîtes de Petri doivent être placées sur le modèle et les zones d'interprétation sur le modèle doivent correspondre aux concentrations critiques CA-SFM / EUCAST. Vérifier que les concentrations critiques employées correspondent bien à la dernière version CA-SFM / EUCAST. Un programme de préparation des modèles s'obtient gratuitement en ligne : https://www.bsac.org.uk/susceptibility/template-program/
8.6	Recommandations particulières de lecture : En cas de double zone ou si présence de colonies dans la zone d'inhibition, vérifier la pureté et refaire le test si nécessaire ; si la culture est pure, la présence de colonies dans la zone d'inhibition doit être prise en compte pour la mesure du diamètre (sauf cas particuliers, voir ci-dessous).
8.6.1	Pour le triméthoprime et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, un antagonisme, dû au milieu, peut conduire à la présence de fines colonies minuscules jusqu'au contact du disque. Ce type de croissance doit être ignoré et le diamètre de la zone d'inhibition mesuré là où la bordure est nette. Pour *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia pseudomallei, Achromobacter xylosoxidans* et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, une croissance substantielle peut être observée dans la zone d'inhibition. Ignorer cette croissance et ne considérer que la zone d'inhibition. Pour *Aeromonas* spp. et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, lire la zone franche d'inhibition et ne pas tenir compte d'une croissance à l'intérieur de la zone ; cependant, si une double zone d'inhibition est présente et que la bordure interne de la zone d'inhibition est franche, lire le diamètre de la zone au niveau de cette bordure interne.
8.6.2	Pour les *Enterobacterales* avec amoxicilline, ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ampicilline-sulbactam, une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre de la zone d'inhibition au niveau de la bordure externe.
8.6.3	Pour les *Enterobacterales* avec le mécillinam et la témocilline, ignorer les colonies à l'intérieur de la zone d'inhibition.
8.6.4	Pour *Proteus* spp., ignorer le voile lié au « *swarming* » et lire l'inhibition de la croissance.
8.6.5	Pour *Staphylococcus aureus*, si le diamètre de la pénicilline G est ≥ 26 mm, examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Pour les souches dont le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur au diamètre critique : rendre sensible si la bordure de la zone d'inhibition est floue, mais rendre résistant si la bordure de la zone est nette.
8.6.6	Pour les staphylocoques, si la bordure de la zone d'inhibition autour du disque de céfoxitine n'est pas parfaitement nette, ou si la présence de colonies semble visible dans la zone d'inhibition lors de la lecture en lumière incidente, rechercher attentivement, en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière), la présence de colonies dans la zone d'inhibition. Si la culture est pure, il s'agit probablement d'une résistance hétérogène à la méticilline.
8.6.7	Pour les staphylocoques, les entérocoques et le linézolide, lire le diamètre de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière).

8.6.8	Pour les entérocoques et la vancomycine, examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Des bordures peu nettes ou des colonies dans la zone d'inhibition constituent parfois le seul signal évocateur d'une résistance à la vancomycine. Si la bordure de la zone d'inhibition est floue ou si des colonies sont présentes dans la zone, confirmer la résistance par PCR ou rendre « résistant », même si le diamètre est supérieur ou égal au diamètre critique (≥ 12 mm ou ≥ 15 mm en fonction de l'espèce considérée).
8.6.9	Pour les streptocoques hémolytiques sur gélose MH-F, ne pas lire la zone d'hémolyse, mais la zone d'inhibition. La zone de β-hémolyse est généralement distincte de la zone de croissance, tandis que pour les streptocoques α-hémolytiques les deux coïncident fréquemment.
8.6.10	Pour la fosfomycine, la présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte.
8.6.11	Pour *Haemophilus* spp. et les β-lactamines, ne pas tenir compte d'une éventuelle croissance autour du disque au sein d'une zone d'inhibition nette par ailleurs : ignorer cette croissance et effectuer la mesure au niveau de la zone franche d'inhibition.

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

1. 3. Contrôle de qualité interne

Tableau 4 Souches du contrôle de qualité en routine			
Contrôle de qualité principal[1]		**Contrôle de qualité pour les antibiotiques non couverts par le contrôle de qualité principal**	
Micro-organisme	**Souche**	**Antibiotique**	**Souche**
Enterobacterales[2]	*E. coli* ATCC 25922	Colistine (CMI)	*E. coli* NCTC 13846
Pseudomonas spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	[...]	
		Ticarcilline (diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
		Colistine (CMI)	*E. coli* NCTC 13846
Acinetobacter spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Ampicilline-sulbactam (CMI)	*E. coli* ATCC 25922
		Triméthoprime-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
		Colistine (CMI)	*E. coli* NCTC 13846
Stenotrophomonas maltophilia	*E. coli* ATCC 25922	[...]	
Burkholderia cepacia complex	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Chloramphénicol (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Minocycline (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922 ou *S. aureus* ATCC 29213
		Triméthoprime-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	*S. aureus* ATCC 29213
Burkholderia pseudomallei	*E. coli* ATCC 25922	Doxycycline (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Tétracycline (diamètre)	*S. aureus* ATCC 29213
Achromobacter xylosoxidans	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
Staphylococcus spp.	*S. aureus* ATCC 29213	Roxithromycine (CMI)	*H. influenzae* ATCC 49766
Enterococcus spp.	*E. faecalis* ATCC 29212	Amoxicilline (CMI)	*E. coli* ATCC 25922
		Daptomycine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Téicoplanine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	*H. influenzae* ATCC 49766
Streptococcus des groupes A, B, C et G	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Téicoplanine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Triméthoprime (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	*H. influenzae* ATCC 49766
Autres streptocoques	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Téicoplanine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
Listeria monocytogenes	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Gentamicine (CMI)	*E. coli* ATCC 25922
Corynebacterium spp. (y compris *diphtheriae* complex)	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Ciprofloxacine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
Bacillus spp.	*S. aureus* ATCC 29213	Imipénème (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
		Méropénème (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
		Vancomycine (diamètre)	*E. faecalis* ATCC 29212
Aerococcus spp.	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Ciprofloxacine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
Haemophilus influenzae	*H. influenzae* ATCC 49766		

Tableau 4 (suite) Souches du contrôle de qualité en routine			
Contrôle de qualité principal[1]		**Contrôle de qualité pour les antibiotiques non couverts par le contrôle de qualité principal**	
Micro-organisme	**Souche**	**Antibiotique**	**Souche**
Moraxella catarrhalis	*H. influenzae* ATCC 49766		
Pasteurella spp.	*H. influenzae* ATCC 4976	Pénicilline G (CMI)	*S. pneumoniae* ATCC 49619
Helicobacter pylori	*Helicobacter pylori* CCUG 178742		
Campylobacter spp.	*C. jejuni* ATCC 33560	Ertapénème (CMI)	*E. coli* ATCC 25922
		Gentamicine (diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
Kingella kingae	*H. influenzae* ATCC 49766	Pénicilline G (CMI)	*S. pneumoniae* ATCC 49619
Aeromonas spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	*E. coli* ATCC 25922
Vibrio spp.	*E. coli* ATCC 25922	Azithromycine (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Doxycycline (CMI)	*S. aureus* ATCC 29213
		Érythromycine (diamètre)	*S. aureus* ATCC 29213
		Tétracycline (diamètre)	*S. aureus* ATCC 29213
Anaérobies stricts	*B. thetaiotaomicron* ATCC 29741		

[1] Le contrôle de qualité des associations β-lactamines / inhibiteurs de β-lactamase combine l'utilisation d'une souche sensible et d'une souche productrice de β-lactamase.
[2] De récents changements taxonomiques ont restreint la définition de la famille des *Enterobacteriaceae*. Certains genres de la famille appartiennent dorénavant à d'autres familles incluses dans l'ordre des *Enterobacterales*.

Tableau 5 Souches complémentaires du contrôle de qualité pour la détection de mécanismes de résistance spécifiques et le contrôle des inhibiteurs		
Micro-organisme	**Souche**	**Caractéristiques de la souche**
Escherichia coli	ATCC 35218	β-lactamase TEM-1
Escherichia coli	NCTC 13846	*mcr-1* positive
Klebsiella pneumoniae	ATCC 700603[1]	β-lactamase à spectre étendu (SHV-18)
Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-2814	β-lactamases KPC-3, SHV-11, TEM-1
Staphylococcus aureus	NCTC 12493	Hétérorésistance à l'oxacilline, *mecA*
Enterococcus faecalis	ATCC 51299	Résistance de haut niveau aux aminosides et à la vancomycine (*vanB*)
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	Résistance à l'ampicilline par mutation des PLP sans production de β-lactamase (BLNAR)

[1] Deux types de colonies sont généralement observés pour cette souche : les deux morphotypes doivent être prélevés pour la réalisation du test et des subcultures.

Tableau 6 Référencement des souches de contrôle de qualité dans les collections nationales et internationales			
Micro-organisme	**Caractéristiques de la souche**	**Référencement ATCC**	**Référencement dans les autres collections**
Escherichia coli	Sauvage	ATCC 25922	NCTC 12241 CIP 76.24 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434
	β-lactamase TEM-1	ATCC 35218	NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5923 CCUG 30600 CECT 943
	mcr-1 positive		NCTC 13846 DSM 105182 CCUG 70662
Klebsiella pneumoniae	BLSE (SHV-18)	ATCC 700603	NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787
	KPC-3, SHV-11 et TEM-1	ATCC BAA-2814	
Pseudomonas aeruginosa	Sauvage	ATCC 27853	NCTC 12903 CIP 76.110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108
Staphylococcus aureus	Faible production de β-lactamase	ATCC 29213	NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794
	Hétérorésistance à l'oxacilline, *mecA*		NCTC 12493 CCUG 67181 DSM 27146
Enterococcus faecalis	Sauvage	ATCC 29212	NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795
	Résistance de haut niveau aux aminosides et à la vancomycine (*vanB*)	ATCC 51299	NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289 CECT 8120
Streptococcus pneumoniae	Sensibilité diminuée à la Pénicilline G	ATCC 49619	NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638
Haemophilus influenzae	Sauvage	ATCC 49766	NCTC 12975 CIP 103570 DSM 11970 CCUG 29539
	Résistance à l'ampicilline par mutation des PLP sans production de β-lactamase (BLNAR)	ATCC 49247	NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214
Campylobacter jejuni	Sauvage	ATCC 33560	NCTC 11351 CIP 70.2T DSM 4688 CCUG 11284

Tableau 6 Référencement des souches de contrôle de qualité dans les collections nationales et internationales			
Micro-organisme	**Caractéristiques de la souche**	**Référencement ATCC**	**Référencement dans les autres collections**
Helicobacter pylori	Sauvage	ATCC 43504	NCTC 11637 CIP 103995 DSM 21031 CCUG 17874
Bacteroides thetaiotaomicron	Sauvage	ATCC 29741	NCTC 13706 CIP 104207 DSM 2255 CCUG 34778

Souches principales du contrôle de qualité

1.3.1. *Escherichia coli* ATCC 25922

NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, CECT 434.

Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	2	1-4	**30**	25	22-28
Amikacine	1-2	0,5-4	**30**	22-23	19-26
Amoxicilline	4	2-8	**20**	21	18-24[1]
Amoxicilline-acide clavulanique[2,3]	4	2-8	**20-10**	21	18-24[1]
Ampicilline	4	2-8	**10**	18-19	15-22[1]
Ampicilline-sulbactam (concentration fixe)[2,4]	2	1-4	**10-10**	21-22	19-24[1]
Ampicilline-sulbactam (ratio constant 2:1)[2,5]	4	2-8	**10-10**	21-22	19-24[1]
Azithromycine	-	-	**15**	17	14-20[6]
Aztréonam	0,125-0,25	0,06-0,5	**30**	32	28-36
Aztréonam-avibactam[2,7]	0,06	0,03-0,125	**30-20**	35	32-38
Céfadroxil	-	-	**30**	17	14-20
Céfalexine	8	4-16	**30**	18	15-21
Céfazoline	2	1-4	**30**	24	21-27
Céfépime	0,03-0,06	0,016-0,125	**30**	34	31-37
Céfépime-enmétazobactam[8]	0,06	0,03-0,125	**30-20**	35	32-38
Céfidérocol[9]	0,125-0,25	0,06-0,5	**30**	27	24-30
Céfixime	0,5	0,25-1	**5**	23	20-26
Céfotaxime	0,06	0,03-0,125	**5**	28	25-31
Céfoxitine	4	2-8	**30**	26	23-29
Cefpodoxime	0,5	0,25-1	**10**	25-26	23-28
Ceftaroline	0,06	0,03-0,125	**5**	27	24-30
Ceftazidime	0,125-0,25	0,06-0,5	**10**	26	23-29
Ceftazidime-avibactam[2,7]	0,125-0,25	0,06-0,5	**10-4**	27	24-30
Ceftibutène	0,25-0,5	0,125-1	**30**	31	27-35
Ceftobiprole	0,06	0,03-0,125	**5**	28	25-31
Ceftolozane-tazobactam[2,10]	0,25	0,125-0,5	**30-10**	28	24-32
Ceftriaxone	0,06	0,03-0,125	**30**	32	29-35
Céfuroxime	4	2-8	**30**	23	20-26
Chloramphénicol	4	2-8	**30**	24	21-27
Ciprofloxacine	0,008	0,004-0,016	**5**	33	29-37
Colistine[11]	0,5	0,25-1	**-**	-	-
Délafloxacine	0,016	0,008-0,03	**EP**	EP	EP
Doripénème	0,03	0,016-0,06	**10**	31	27-35

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Éravacycline	0,06	0,03-0,125	**20**	21	18-24
Ertapénème	0,008	0,004-0,016	**10**	32-33	29-36
Fosfomycine[12]	1	0,5-2	**200**[13]	30	26-34[14]
Gentamicine	0,5	0,25-1	**10**	22-23	19-26
Imipénème	0,125-0,25	0,06-0,5	**10**	29	26-32
Imipénème-relebactam[2,15]	0,125-0,25	0,06-0,5	**10-25**	30	27-33
Kanamycine	2	1-4	**30**	21	17-25
Lévofloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	**5**	33	29-37
Mécillinam[16]	0,06-0,125	0,03-0,25	**10**	27	24-30[14]
Méropénème	0,016-0,03	0,008-0,06	**10**	31-32	28-35
Méropénème-vaborbactam[2,17]	0,016-0,03	0,008-0,06	**20-10**	34	31-37
Minocycline	0,5	0,25-1	**30**	23	20-26
Moxifloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	**5**	31-32	28-35
Néomycine	-	-	**10**	17	14-20
Nétilmicine	-	≤0,5-1	**10**	21	18-24
Nitrofurantoïne	8	4-16	**100**	20	17-23
Nitroxoline	4	2-8	**30**	21	18-24
Norfloxacine	0,06	0,03-0,125	**10**	31-32	28-35
Ofloxacine	0,03-0,06	0,016-0,125	**5**	31	29-33
Péfloxacine	-	-	**5**	29	26-32
Pipéracilline	2	1-4	**30**	24	21-27
Pipéracilline-tazobactam[2,10]	2-4	1-8	**30-6**	24	21-27
Témocilline	16	8-32	**30**	19	16-22[14]
Ticarcilline	8	4-16	**75**	27	24-30
Ticarcilline-acide clavulanique[2,3]	8	4-16	**75-10**	27	24-30
Tigécycline[18]	0,06-0,125	0,03-0,25	**15**	23-24	20-27
Tobramycine	0,5	0,25-1	**10**	22	18-26
Triméthoprime	1	0,5-2	**5**	24-25	21-28
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[19]	≤ 0,5	-	**1,25-23,75**	26	23-29

[1] Une double zone d'inhibition peut être observée pour les aminopénicillines 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.
[2] Pour le contrôle des inhibiteurs avec des souches productrices de β-lactamases, se référer aux souches complémentaires listées au Tableau 5.
[3] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[4] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam.
[5] Pour le contrôle de qualité des antibiogrammes de *Acinetobacter* spp. avec la souche *E. coli* ATCC 25922, la CMI doit être évaluée avec un ratio constant de 2:1 entre l'ampicilline et le sulbactam (valeurs de CQ établies par le CLSI).
[6] Une double zone d'inhibition peut être observée pour l'azithromycine et la souche *E. coli* ATCC 25922 avec certains lots de MH : prendre en compte cette zone de croissance interne pour la mesure du diamètre.
[7] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam.
[8] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L d'enmétazobactam.
[9] La CMI du céfidérocol doit être déterminée par microdilution en milieu liquide : pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST).
[10] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
[11] La méthode de référence pour déterminer la CMI de la colistine est la méthode de microdilution en milieu liquide. Réaliser le contrôle de qualité avec une souche sensible (*E.coli* ATCC 25922 ou *P. aeruginosa* ATCC 27853) et la souche résistante *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positive). Pour *E. coli* NTCC 13846 (DSM 105182, CCUG 70662), la valeur cible pour la CMI de la colistine est de 4 mg/L et ne peut qu'occasionnellement être à 2 ou 8 mg/L.
[12] La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate).
[13] Le disque de fosfomycine à 200 µg doit contenir 50 µg de glucose-6-phosphate.
[14] Ignorer la présence de colonies dans la zone d'inhibition du disque de fosfomycine, du mécillinam et de témocilline.
[15] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam.
[16] La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé.
[17] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.
[18] Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
[19] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.2. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

NCTC 12903, CIP 76.110, DSM 1117, CCUG 17619, CECT 108.
Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Amikacine	2	1-4	**30**	23	20-26
Aztréonam	4	2-8	**30**	26	23-29
Céfépime	1-2	0,5-4	**30**	28	25-31
Céfidérocol[1]	0,125-0,25	0,06-0,5	**30**	26	23-29
Ceftazidime	2	1-4	**10**	24	21-27
			30	25	21-29
Ceftazidime-avibactam[2,3]	1-2	0,5-4	**10-4**	24	21-27
Ceftolozane-tazobactam[2,4]	0,5	0,25-1	**30-10**	28	25-31
Ciprofloxacine	0,25-0,5	0,125-1	**5**	29	25-33
Colistine[5]	1	0,5-2	**-**	-	-
Doripénème	0,25	0,125-0,5	**10**	31-32	28-35
Fosfomycine[6]	4	2-8	**-**	-	-
Gentamicine	1	0,5-2	**10**	20	17-23
Imipénème	2	1-4	**10**	24	20-28
Imipénème-relebactam[2,7]	0,5	0,25-1	**10-25**	28-29	26-31
Lévofloxacine	1-2	0,5-4	**5**	22-23	19-26
Méropénème	0,25-0,5	0,125-1	**10**	30	27-33
Méropénème-vaborbactam[2,8]	0,25-0,5	0,125-1	**20-10**	32	29-35
Nétilmicine	2	0,5-8	**10**	18	15-21
Pipéracilline	2-4	1-8	**30**	26	23-29
			100	28	23-33
Pipéracilline-tazobactam[2,4]	2-4	1-8	**30-6**	26	23-29
			100-10	28	23-33
Ticarcilline	16	8-32	**-**	-	-
Ticarcilline-acide clavulanique[2,9]	16	8-32	**75-10**	24	20-28
Tobramycine	0,5	0,25-1	**10**	23	20-26

[1] La CMI du céfidérocol doit être déterminée par microdilution en milieu liquide : pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST)

[2] Pour le contrôle des inhibiteurs avec des souches productrices de β-lactamases, se référer aux souches complémentaires listées au Tableau 5.

[3] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam.

[4] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.

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

[6] La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate).

[7] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam.

[8] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.

[9] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.

1.3.3. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794.
Souche faiblement productrice de β-lactamase.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide fusidique	0,125	0,06-0,25	**10**	29	26-32
Amikacine	2	1-4	**30**	21	18-24
Amoxiciline	1	0,5-2	**-**	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	0,25[1,2]	0,125-0,5[1,2]	**2-1**	22	19-25
Ampicilline	1	0,5-2	**2**	18	15-21
Azithromycine	1	0,5-2	**-**	-	-
Céfoxitine	2	1-4	**30**	27	24-30
Ceftaroline	0,25	0,125-0,5	**5**	27	24-30
Ceftobiprole	0,25-0,5	0,125-1	**5**	25	22-28
Chloramphénicol	4-8	2-16	**30**	24	20-28
Chlortétracycline	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Ciprofloxacine	0,25	0,125-0,5	**5**	24	21-27
Clarithromycine	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Clindamycine	0,125	0,06-0,25	**2**	26	23-29
Dalbavancine[3]	0,06	0,03-0,125	**-**	-	
Daptomycine[4]	0,25-0,5	0,125-1	**-**	-	-
Délafloxacine	0,002-0,004	0,001-0,008	**EP**	EP	EP
Doxycycline	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Éravacycline	0,03-0,06	0,016-0,125	**20**	23	20-26
Érythromycine	0,5	0,25-1	**15**	26	23-29
Fosfomycine[5]	1-2	0,5-4	**-**	-	-
Gentamicine	0,25-0,5	0,125-1	**10**	22	19-25
Kanamycine	2	1-4	**30**	22-23	19-26
Léfamuline	0,125	0,06-0,25	**5**	26	23-29
Lévofloxacine	0,125-0,25	0,06-0,5	**5**	26	23-29
Linézolide	2	1-4	**10**	24	21-27
Minocycline	0,125-0,25	0,06-0.5	**30**	26	23-29
Moxifloxacine	0,03-0,06	0,016-0,125	**5**	28	25-31
Mupirocine	0,125	0,06-0,25	**200**	34	31-37
Néomycine	-	-	**10**	19	16-22
Nétilmicine	≤ 0,25	-	**10**	23	20-26
Nitrofurantoïne	16	8-32	**100**	20	17-23
Norfloxacine	1	0,5-2	**10**	21	18-24
Ofloxacine	0,25-0,5	0,125-1	**5**	24	21-27
Oritavancine[3]	0,03-0,06	0,016-0,125	**-**	-	-
Oxacilline	Note[6]	Note[6]	**1**	22	19-25
Oxytétracycline	0,5	0,25-1	**-**	-	-
Pénicilline G	0,5-1	0,25-2	**1 unité**	15	12-18
Quinupristine-dalfopristine	0,5	0,25-1	**15**	24	21-27
Rifampicine	0,008	0,004-0,016	**5**	33	30-36
Tédizolide	0,25-0,5	0,125-1	**2**	22	19-25
Téicoplanine	0,5	0,25-1	**-**	-	-

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Télavancine[3]	0,06	0,03-0,125	**-**	-	-
Télithromycine	0,125	0,06-0,25	**15**	EP	EP
Tétracycline	0,25-0,5	0,125-1	**30**	27	23-31
Tigécycline[7]	0,06-0,125	0,03-0,25	**15**	22	19-25
Tobramycine	0,25-0,5	0,125-1	**10**	23	20-26
Triméthoprime	2	1-4	**5**	25	22-28
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[8]	≤ 0,5	-	**1,25-23,75**	29	26-32
Vancomycine	1	0,5-2	**-**	-	-

[1] La souche *S. aureus* ATCC 29213 est une souche productrice de β-lactamase. Pour le contrôle de qualité de l'inhibiteur, utiliser une souche non productrice de β-lactamase (*E. coli* ATCC 25922, *S. pneumoniae* ATCC 49619, ou *H. influenzae* ATCC 49766).
[2] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[3] Pour déterminer la CMI de la dalbavancine, de l'oritavancine et de la télavancine par microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.
[4] Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}).
[5] La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate).
[6] L'EUCAST ne propose pas encore de cible pour la CMI de l'oxacilline et *S. aureus* ATCC 29213. Les limites acceptables actuellement proposées par le CLSI (M100) sont 0,125-0,5 mg/L.
[7] Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
[8] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.4. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

NCTC 12697, CIP 103214, DSM 2570, CCUG 9997, CECT 795.
Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ampicilline	1	0,5-2	**2**	18	15-21
Ciprofloxacine	0,5-1	0,25-2	**5**	22	19-25
Éravacycline	0,03	0,016-0,06	**20**	23	20-26
Gentamicine	8	4-16	**30**[1]	15	12-18
Imipénème	1	0,5-2	**10**	27	24-30
Kanamycine	32	16-64	**-**	-	-
Lévofloxacine	0,5-1	0,25-2	**5**	22	19-25
Linézolide	2	1-4	**10**	22	19-25
Nitrofurantoïne	8	4-16	**100**	21	18-24
Norfloxacine	4	2-8	**10**	19	16-22
Quinupristine-dalfopristine	4	2-8	**15**	14	11-17
Streptomycine	-	-	**300**[1]	17	14-20
Téicoplanine	0,5	0,25-1	**30**	18	15-21
Tigécycline[2]	0,06	0,03-0,125	**15**	23	20-26
Triméthoprime	0,25	0,125-0,5	**5**	28	24-32
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[3]	≤ 0,5	-	**1,25-23,75**	30	26-34
Vancomycine	2	1-4	**5**	13	10-16

[1] Disques pour le dépistage de la résistance de haut niveau aux aminosides chez les entérocoques.
[2] Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
[3] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.5. *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619*

NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638.
Souche de sensibilité diminuée à la pénicilline.

* Sur gélose MH-F, les bordures des zones d'inhibition pour *S. pneumoniae* sont souvent accompagnées d'une α-hémolyse. Ne pas lire la zone d'hémolyse et effectuer la lecture au niveau de l'inhibition complète de la culture. La zone d'α-hémolyse coïncide fréquemment avec la zone de croissance, mais avec certains lots de MH-F, la zone d'α-hémolyse est parfois distincte de la zone de croissance : éclairer la gélose avec différentes incidences de lumière pour faire la distinction entre la zone d'α-hémolyse et la zone de croissance.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Amoxicilline	0,06	0,03-0,125	**-**	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique[1,2]	0,06	0,03-0,125	**-**	-	-
Ampicilline	0,125	0,06-0,25	**2**	28	25-31
Azithromycine	0,125	0,06-0,25	**-**	-	-
Céfaclor	2	1-4	**30**	28	25-31
Céfépime	0,06-0,125	0,03-0,25	**30**	34	31-37
Céfotaxime	0,06	0,03-0,125	**5**	31	28-34
Cefpodoxime	0,06	0,03-0,125	**10**	32	29-35
Ceftaroline	0,016	0,008-0,03	**-**	**-**	**-**
Ceftobiprole	0,008-0,016	0,004-0,03	**-**	**-**	**-**
Ceftriaxone	0,06	0,03-0,125	**30**	35	32-38
Céfuroxime	0,5	0,25-1	**30**	31	28-34
Chloramphénicol	4	2-8	**30**	27	24-30
Chlortétracycline	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Ciprofloxacine	-	-	**5**	25	22-28
Clarithromycine	0,06	0,03-0,125	**-**	-	-
Clindamycine	0,06	0,03-0,125	**2**	25	22-28
Dalbavancine[3]	0,016	0,008-0,03	**-**	-	-
Daptomycine[4]	0,125-0,25	0,06-0,5	**-**	-	-
Délafloxacine	0,008	0,004-0,016	**EP**	EP	EP
Doripénème	0,06	0,03-0,125	**10**	34	31-37
Doxycycline	0,03-0,06	0,016-0,125	**-**	-	-
Éravacycline	0,008-0,016	0,004-0,03	**20**	27	24-30
Ertapénème	0,06-0,125	0,03-0,25	**10**	31	28-34
Érythromycine	0,06	0,03-0,125	**15**	29	26-32
Florfénicol	2	1-4	**-**	-	-
Imipénème	0,06	0,03-0,125	**10**	38	34-42
Léfamuline	0,125-0,25	0,06-0,5	**5**	18	15-21
Lévofloxacine	1	0,5-2	**5**	24	21-27
Linézolide	0,5-1	0,25-2	**10**	26	23-29
Méropénème	0,06-0,125	0,03-0,25	**10**	34	30-38
Minocycline	-	-	**30**	28	25-31
Moxifloxacine	0,125	0,06-0,25	**5**	27	24-30
Nitrofurantoine	8	4-16	**100**	28	25-31
Norfloxacine	4	2-8	**10**	21	18-24
Ofloxacine	2	1-4	**5**	21	18-24
Oritavancine[3]	0,002	0,001-0,004	**-**	-	-
Oxacilline[5]	-	-	**1**	11	8-14
Oxytétracycline	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Pénicilline G	0,5	0,25-1	**1 unité**	19	16-22

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Rifampicine	0,03	0,016-0,06	**5**	29	26-32
Tédizolide	0,25	0,125-0,5	**2**	22	19-25
Téicoplanine	-	-	**30**	21	18-24
Télithromycine	0,008-0,016	0,004-0,03	**15**	30	27-33
Tétracycline	0,125-025	0,06-0,5	**30**	31	28-34
Tigécycline[6]	0,03-0,06	0,016-0,125	**15**	27	24-30
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[7]	0,25-0,5	0,125-1	**1,25-23,75**	22	18-26
Vancomycine	0,25	0,125-0,5	**5**	20	17-23

[1] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[2] Pour le contrôle des inhibiteurs avec des souches productrices de β-lactamases, se référer aux souches complémentaires listées au Tableau 5.
[3] Pour déterminer la CMI de la dalbavancine et de l'oritavancine par microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.
[4] Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}).
[5] *S. aureus* ATCC 29213 peut être utilisé pour le contrôle de qualité du disque d'oxacilline à 1 µg (cible : 22 mm ; limites acceptables : 19-25 mm).
[6] Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
[7] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.6. *Haemophilus influenzae* ATCC 49766

NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539.
Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	-	-	**30**	29	26-32
Amoxicilline	0,25	0,125-0,5	**-**	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique[1,2]	0,25	0,125-0,5	**2-1**	20	17-23
Ampicilline	0,125	0,06-0,25	**2**	22	19-25
Ampicilline-sulbactam[1,3]	0,125	0,06-0,25	**-**	-	-
Azithromycine	1	0,5-2	**-**	-	-
Céfépime	0,06	0,03-0,125	**30**	33	30-36
Céfixime	0,03	0,016-0,06	**5**	32	29-35
Céfotaxime	0,008	0,004-0,016	**5**	33	29-37
Cefpodoxime	0,06	0,03-0,125	**10**	33	30-36
Ceftaroline	0,008	0,004-0,016	**-**	-	-
Ceftibutène	0,03	0,016-0,06	**30**	34	31-37
Ceftolozane-tazobactam[1,4]	Note[5]	Note[5]	**30-10**	27	24-30
Ceftriaxone	0,004	0,002-0,008	**30**	38	34-42
Céfuroxime	0,5	0,25-1	**30**	30	26-34
Chloramphénicol	0,5	0,25-1	**30**	34	31-37
Ciprofloxaxine	0,008	0,004-0,016	**5**	36	32-40
Clarithromycine	8	4-16	**-**	-	-
Doripénème	0,125	0,06-0,25	**10**	29	26-32
Doxycycline	0,5	0,25-1	**-**	-	-
Ertapénème	0,03	0,016-0,06	**10**	30	27-33
Érythromycine	4	2-8	**15**	13	10-16
Imipénème	0,5	0,25-1	**10**	27	24-30

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Lévofloxacine	0,016	0,008-0,03	**5**	35	31-39
Méropénème	0,06	0,03-0,125	**10**	31	27-35
Minocycline	0,25	0,125-0,5	**30**	29	26-32
Moxifloxacine	0,016	0,008-0,03	**5**	33	30-36
Ofloxacine	0,03	0,016-0,06	**5**	34	31-37
Pénicilline G	-	-	**1 unité**	18	15-21
Pipéracilline-tazobactam[1,4]	Note[6]	Note[6]	**30-6**	36	32-40
Rifampicine	0,5	0,25-1	**5**	24	21-27
Roxithromycine	8	4-16	**-**	-	-
Télithromycine	2	1-4	**15**	17	14-20
Tétracycline	0,5	0,25-1	**30**	31	28-34
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[7]	0,03	0,016-0,06	**1,25-23,75**	31	27-35

[1] Pour le contrôle des inhibiteurs avec des souches productrices de β-lactamases, se référer aux souches complémentaires listées au Tableau 5.
[2] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[3] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam.
[4] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
[5] *E. coli* ATCC 25922 peut être utilisé pour le contrôle de qualité du ceftolozane.
[6] *E. coli* ATCC 25922 peut être utilisé pour le contrôle de qualité de la pipéracilline.
[7] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.7. *Campylobacter jejuni* ATCC 33560

NCTC 11351, CIP 70.2T, DSM 4688, CCUG 11284.
Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ampicilline	2-4*	1-8*	**10**	26-27*	22-31*
Amoxicilline-acide clavulanique[1]	≤ 0,016*	–*	**20-10**	38*	34-42*
Gentamicine	0,25*	0,125-0,5*	**10**	33*,[2]	31-35*,[2]
Ciprofloxacine	0,06-0,125*	0,03-0,25*	**5**	38	34-42
Érythromycine	0,5-1*	0,25-2*	**15**	31	27-35
Tétracycline	0,5*	0,25-1*	**30**	34	30-38

* Proposition du Centre National de Référence des *Campylobacter*.
[1] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[2] Si les valeurs de CQ obtenues pour les diamètres de la gentamicine ne sont pas dans les limites acceptables, l'incubation des antibiogrammes avec une atmosphère microaérophile générée par un automate plutôt que par des sachets générateurs d'atmosphère peut permettre de résoudre le problème. Si le problème persiste, il est possible de contrôler le disque de gentamicine avec la souche *E. coli* ATCC 25922.

1.3.8. *Helicobacter pylori* CCUG 17874

ATCC 43504, NCTC 11637, CIP 103995, DSM 21031.
Souche sauvage.

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Clarithromycine	0,03-0,06	0,016-0,125
Lévofloxacine	0,125	0,06-0,25
Rifampicine	0,125	0,06-0,25
Tétracycline	0,06-0,125	0,03-0,25

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

1.3.9. *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741

NCTC 13706, CIP 104207, DSM 2255, CCUG 34778.
Souche sauvage, utilisée comme CQ par le CLSI (CMI uniquement).

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

[1] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[2] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
[3] Pour les diamètres d'inhibition, les valeurs attendues sont en cours d'évaluation.

Souches complémentaires du contrôle de qualité pour la détection de mécanismes de résistance spécifiques et le contrôle des inhibiteurs

1.3.10. *Escherichia coli* ATCC 35218

NCTC 11954, CIP 102181, DSM 5923, CCUG 30600, CECT 943.
Souche productrice de β-lactamases type TEM-1 (non BLSE).

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

[1] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
[2] Une double zone d'inhibition peut être observée pour les aminopénicillines 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.
[3] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam.
[4] Pour le contrôle de qualité des antibiogrammes de *Acinetobacter* spp. avec la souche *E. coli* ATCC 35218, la CMI doit être évaluée avec un ratio constant de 2:1 entre l'ampicilline et le sulbactam (valeurs de CQ établies par le CLSI).
[5] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
[6] Pour le contrôle de l'inhibiteur, le laboratoire peut choisir la souche *E. coli* ATCC 35218 ou la souche *K. pneumoniae* ATCC 700603.

1.3.11. *Escherichia coli* NCTC 13846

DSM 105182, CCUG 70662.
Souche résistante à la colistine, *mcr-1* positive.

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

1.3.12. *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603*

NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787.
Souche productrice de BLSE type SHV-18.

* Deux types de colonies sont généralement observés pour cette souche : les deux morphotypes doivent être prélevés pour la réalisation du test et des subcultures.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ampicilline-sulbactam (ratio constant 2:1)[1]	16	8-32	**-**	-	-
Aztréonam	-	-	**30**	-	9-17
Aztréonam-avibactam[2]	0,125-0,25	0,06-0,5	**30-20**	29	26-32
Céfotaxime	-	-	**5**	-	12-18
Cefpodoxime	-	-	**10**	-	9-16
Ceftazidime	-	-	**10**	-	6-12
Ceftazidime-avibactam[2]	0,5-1	0,25-2	**10-4**	21	18-24
Ceftolozane-tazobactam[3,4]	1	0,5-2	**30-10**	21	17-25
Ceftriaxone	-	-	**30**	-	16-22
Pipéracilline-tazobactam[3,4]	16	8-32	**30-6**	17	14-20

[1] Pour le contrôle de qualité des antibiogrammes de *Acinetobacter* spp. avec la souche *K. pneumoniae* ATCC 700603, la CMI doit être évaluée avec un ratio constant de 2:1 entre l'ampicilline et le sulbactam (valeurs de CQ établies par le CLSI).
[2] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam.
[3] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
[4] Pour le contrôle de l'inhibiteur, le laboratoire peut choisir la souche *K. pneumoniae* ATCC 700603 ou la souche *E. coli* ATCC 35218.

1.3.13. *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2814

Souche productrice de β-lactamases type KPC-3, SHV-11 et TEM-1.

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Imipénème-relebactam[1]	0,125-0,25	0,06-0,5	**10-25**	25	22-28
Méropénème-vaborbactam[2]	0,25	0,125-0,5	**20-10**	18	15-21

[1] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam.
[2] La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.

1.3.14. *Staphylococcus aureus* NCTC 12493

CCUG 67181, DSM 27146.
Souche résistante à la méticilline (SARM), *mecA* positive.

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

1.3.15. *Enterococcus faecalis* ATCC 51299

NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289, CECT 8120.
Souche résistante à haut niveau aux aminosides (gentamicine/streptomycine) et à la vancomycine, *vanB* positive.

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)
		Limites acceptables
Gentamicine	**30**	6
Streptomycine	**300**	6
Téicoplanine	**30**	16-20
Vancomycine	**5**	6-12[1]

[1] Examiner la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Si la mesure du diamètre est > 12 mm, vérifier que la zone d'inhibition présente une bordure floue (voir photos au chapitre « *Enterococcus* spp. »). La détection de la résistance peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h.

1.3.16. *Haemophilus influenzae* ATCC 49247

NCTC 12699, CIP 104604, DSM 9999, CCUG 26214.
Souche résistante à l'ampicilline par mutation des PLP sans production de β-lactamase (BLNAR).

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

2. RÉSISTANCES NATURELLES AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPÈCES BACTÉRIENNES D'INTÉRÊT MÉDICAL

La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification. La résistance naturelle se traduit habituellement par des CMI supérieures à la concentration critique haute (C) de l'antibiotique concerné. Les quelques souches apparemment sensibles aux antibiotiques auxquels l'espèce est naturellement résistante devraient donc être interprétées « R ». Les résistances naturelles de bas niveau sont indiquées par la lettre « r » dans les tableaux ci-dessous. Afin d'éviter toute confusion, les résistances naturelles devant conduire à une catégorisation « R » des molécules en question ont été modifiées de « r » à « R ». La notion de résistance de bas niveau ne devant pas modifier la catégorisation reste indiquée par « r » dans les tableaux des résistances naturelles. Les principales espèces appartenant à certains complexes ou groupes bactériens ont été listées. Ces listes ne sont pas toutes exhaustives et sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

2. 1. Bacilles à Gram négatif non exigeants

2.1.1. *Enterobacterales*

Résistances naturelles communes des *Enterobacterales* :

Pénicilline G, oxacilline, macrolides (avec certaines exceptions[1]), kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine.

[1] L'azithromycine peut être utilisée pour le traitement des diarrhées à *Salmonella* et à *Shigella*.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline, pipéracilline	Céphalosporines de 1re génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
Groupe *Citrobacter amalonaticus*[1]	R		R	R		R									
Citrobacter freundii complex[2]	R	R		R	R										
Citrobacter koseri	R		R												
Enterobacter amnigenus (*Lelliottia amnigena*)	R	R		R	R										
Enterobacter cloacae complex[3]	R	R		R	R								R[4]		
Escherichia (*Atlantibacter*) *hermannii*	R		R												
Hafnia alvei et *paraalvei*	R	R		R									R		
Klebsiella aerogenes	R	R		R	R										
Klebsiella spp.	R		R												
Leclercia adecarboxylata															R
Morganella morganii	R	R		R	R	R	r[5]						R	R	
Pantoea agglomerans	R	R		R											
Plesiomonas shigelloides	R	R	R												
Proteus mirabilis							r[5]				R	R	R	R	

33

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline, pipéracilline	Céphalosporines de 1re génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
Proteus vulgaris, penneri et *hauseri*	R			R		R	r[5]				R	R	R	R	
Providencia rettgeri	R	R		R			r[5]				R	R	R	R	
Providencia stuartii	R	R		R	R		r[5]	R	R		R	R	R	R	
Raoultella spp.	R		R												
Salmonella spp.								R	R	R					
Serratia marcescens	R	R		R	R	R			R	R	R[6]		R	R	
Yersinia enterocolitica	R	R	R	R	R										
Yersinia pseudotuberculosis													R		

[1] Le groupe *Citrobacter amalonaticus* inclut les principales espèces suivantes : *C. amalonaticus, C. farmeri, C. rodentium* et *C. sedlakii.*
[2] *Citrobacter freundii* complex inclut les principales espèces suivantes : *C. braakii, C. cronae, C. europaeus, C. freundii, C. gillenii, C. murlinae, C. pasteurii, C. portucalensis, C. tructae, C. youngae* et *C. werkmanii.*
[3] *Enterobacter cloacae* complex inclut les principales espèces suivantes : *E. asburiae, E. bugandensis, E. chuandaensis, E. cloacae* (différentes sous-espèces), *E. hormaechei* (différentes sous-espèces), *E. kobei, E. ludwigii, E. roggenkampii* et *E. sichuanensis.*
[4] Résistance hétérogène observée dans plusieurs sous-groupes phylogénétiques.
[5] Résistance naturelle de bas niveau à l'imipénème : les souches sauvages sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».
[6] Résistance à la tétracycline et à la doxycycline, mais pas de résistance à la minocycline.

2.1.2. Aeromonas spp.

Résistances naturelles communes du genre *Aeromonas* :

Pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine.

Résistances naturelles spécifiques d'espèces :

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline	Ticarcilline-acide clavulanique	Céfoxitine	Ertapénème
Aeromonas caviae	R	R[1]	R	R		
Aeromonas dhakensis	R	R[2]	R[2]	R	R	R[3]
Aeromonas hydrophila	R	R[1]	R	R		R
Aeromonas trota						
Aeromonas veronii	R	R[1]	R			R[3]

[1] Présence d'un mécanisme de résistance de type oxacillinase chromosomique dont l'activité est faiblement inhibée par l'acide clavulanique.
[2] Espèce habituellement résistante, à considérer résistante par précaution compte tenu de l'état des connaissances.
[3] Présence d'un mécanisme de résistance de type carbapénémase chromosomique présentant un faible niveau d'expression.

2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

Résistances naturelles communes des bacilles à Gram négatif non fermentaires :
Pénicilline G, aminopénicillines, oxacilline, céphalosporines de 1re et 2e génération, céfotaxime, ceftriaxone, ertapénème, macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces*	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline	Ticarcilline-acide clavulanique	Pipéracilline, pipéracilline-tazobactam	Ceftazidime	Céfépime	Aztréonam	Imipénème, méropénème	Aminosides	Ciprofloxacine	Chloramphénicol	Triméthoprime	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Fosfomycine	Colistine	Tétracycline	Doxycycline	Tigécycline, minocycline
Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex[1]	R						R				R	R		R		R	R	
Achromobacter xylosoxidans						R	R		R			R			R	R		
Burkholderia cepacia complex[2]	R	R	R	R			R		R	R	R	R		R	R			
Elizabethkingia meningoseptica	R	R	R		R	R	R	R							R			
Ochrobactrum anthropi	R	R	R	R	R	R	R				R	R		R				
Pseudomonas aeruginosa	R								R[3]		R	R	R			R	R	R
Stenotrophomonas maltophilia	R	R		R			R	R	R[4]			R		R	R	R		

[1] *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex inclut les principales espèces suivantes : *A. baumanii, A. calcoaceticus, A. dijkshoorniae, A. nosocomialis, A. pittii* et *A. seifertii*. Le sulbactam possède une activité intrinsèque sur ce complexe bactérien.
[2] *Burkholderia cepacia* complex inclut les principales espèces suivantes : *B. ambifaria, B. anthina, B. arboris, B. cenocepacia, B. cepacia, B. contaminans, B. diffusa, B. dolosa, B. lata, B. latens, B. metallica, B. multivorans, B. paludis, B. pseudomultivorans, B. pyrrocinia, B. seminalis, B. stabilis, B. stagnalis, B. territorii, B. ubonensis* et *B. vietnamiensis*. Les souches appartenant à ce complexe sont naturellement sensibles à la témocilline.
[3] *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à la kanamycine et la néomycine (résistance liée à l'activité APH(3')-IIb).
[4] La résistance intrinsèque aux aminosides est observée uniquement après incubation à 30 °C.

2. 2. Autres bactéries à Gram négatif

Résistances naturelles communes des autres bactéries à Gram négatif :
Oxacilline, acide fusidique (excepté *Moraxella* spp. et *Neisseria* spp.), glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Ticarcilline, pipéracilline, aztréonam	Céphalosporines de 1re à 4e génération	Lincosamides	Streptogramines	Triméthoprime	Acide nalidixique	Colistine
Campylobacter spp. (excepté *C. ureolyticus*, espèce anaérobie stricte)	R	R		R	R		R
Campylobacter fetus et *lari*	R	R		R	R	R	R
Haemophilus spp.			R	R			
Moraxella catarrhalis			R		R		
Moraxella spp. (autres espèces)							
Neisseria spp.			R		R		R
Pasteurella multocida		R[1]	R	R			

[1] Certaines céphalosporines de 1re génération uniquement.

2. 3. Cocci à Gram positif

Résistances naturelles communes des cocci à Gram positif :
Mécillinam, aztréonam, céfidérocol, témocilline, acide nalidixique, colistine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Péfloxacine	Acide fusidique	Oxacilline	Céphalosporines de 1re à 4e génération	Ertapénème	Aminosides	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine	Téicoplanine	Fosfomycine	Novobiocine	Sulfamides
Enterococcus spp.	R	R	R	R	R	r[1]							R
Enterococcus faecalis et *avium*	R	R	R	R[2]	R	r[1]	R	R					R
Enterococcus gallinarum et *casseliflavus*	R	R	R	R	R	r[1]	R	R	R				R
Leuconostoc spp., *Pediococcus* spp.									R	R			
Staphylococcus saprophyticus		R									R	R	
Staphylococcus cohnii et *xylosus*							R					R	
Staphylococcus capitis											R		
Streptococcus spp.	R	R				r[1]							

[1] Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides : l'association d'un aminoside et d'une molécule active sur la paroi bactérienne (β-lactamine ou glycopeptide) est synergique et bactéricide pour les souches qui ne présentent pas un haut niveau de résistance aux aminosides.
[2] Sauf ceftobiprole et *E. faecalis*.

2. 4. Bacilles à Gram positif

Résistances naturelles communes des bacilles à Gram positif :
Mécillinam, aztréonam, témocilline, acide nalidixique, colistine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Aminopénicillines, carboxypénicillines	Oxacilline	Céphalosporines de 1re à 4e génération (sauf ceftobiprole)	Aminosides	Fluoroquinolones	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine	Téicoplanine	Fosfomycine	Rifampicine	Triméthoprime	Sulfamides
Bacillus cereus	R		R											
Corynebacterium spp.											R			
Corynebacterium urealyticum et *jeikeium*		R	R	R		R	R				R			R
Erysipelothrix rhusiopathiae									R	R				
[*Lactobacillus* spp. et *Lactobacillus* hétérofermentaires : cf. tableau anaérobies à Gram positif]														
Listeria monocytogenes		R	R				R				R			
Nocardia asteroides et *farcinica*									R			R	R	
Rhodococcus equi							R	R						

2. 5. Bactéries anaérobies strictes

Résistances naturelles communes des bactéries anaérobies strictes :

Aminosides (excepté *Campylobacter ureolyticus* - anciennement *Bacteroides ureolyticus* - sensible à la gentamicine et à l'amikacine), aztréonam (excepté *Fusobacterium* spp. et *C. ureolyticus*), témocilline, acide nalidixique, fosfomycine (excepté *Fusobacterium* spp.), triméthoprime. Pour les espèces anaérobies à Gram négatif, résistance naturelle aux lipoglycopeptides. Pour les espèces anaérobies à Gram positif, résistance naturelle à la colistine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Anaérobies à Gram négatif	**Aminopénicillines**	**Pipéracilline**	**Céphalosporines de 1re et 2e génération**	**Macrolides**	**Clindamycine**	**Rifampicine**	**Métronidazole**	**Colistine**	**Fluoroquinolones**	**Linézolide**
Anaerobiospirillum spp.					R					
Anaerobiospirillum succiniciproducens					R		R			
Bacteroides groupe *fragilis*[1]	R		R					R		
Bilophila wadsworthia				R						R
Fusobacterium mortiferum				R		R				
Fusobacterium varium				R		R				
Fusobacterium ulcerans et *canifelinum*				R						
Prevotella bivia									R	
Porphyromonas spp.								R		
Sutterella wadsworthensis										R
Veillonella spp.		R		R						

[1] Le groupe *Bacteroides fragilis* inclut les principales espèces suivantes : *B. caccae, Parabacteroides distasonis* (anciennement *Bacteroides distasonis*), *Phocaeicola dorei* (anciennement *Bacteroides dorei*), *B. eggerthii, B. finegoldii, B. fragilis, Parabacteroides goldsteinii* (anciennement *Bacteroides goldsteinii*), *Parabacteroides merdae* (anciennement *Bacteroides merdae*), *B. ovatus, B. stercoris, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, Phocaeicola vulgatus* (anciennement *Bacteroides vulgatus*).

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Anaérobies à Gram positif	**Pipéracilline**	**Pipéracilline-tazobactam**	**Céphalosporines de 1re génération**	**Céfoxitine**	**Céphalosporines de 3e génération**	**Métronidazole**	**Linézolide**	**Daptomycine**	**Vancomycine**	**Téicoplanine**	**Dalbavancine**	**Ramoplanine**	**Fluoroquinolones**
Actinomyces spp., *Propionibacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Acidipropionibacterium* spp., *Arachnia* spp. (anciennement *Pseudopropionibacterium*)						R							
Clostridioides (anciennement *Clostridium*) *difficile*			R	R	R								
Clostridium innocuum				R				R	R				
Thomasclavelia ramosa (anciennement *Clostridium ramosum*)				R			R		R			R	R[1]
Eggerthella lenta	R	R											
Enterocloster (anciennement *Clostridium*) *aldenensis, bolteae* et *citroniae*													R
Enterocloster clostridioformis										R	R	R	R
Enterocloster lavalensis									R (VanB)				
Hungatella hathewayi					R								R
Lactobacillus hétérofermentaires et apparentés[2]						R			R	R			
Mobiluncus spp.						R							
Ruminococcus gauvreauii									R (VanB)				

[1] Uniquement lévofloxacine.

[2] Inclut les principaux genres/espèces suivants :
Lacticaseibacillus : L. casei, L. paracasei et L. rhamnosus ; Lactiplantibacillus plantarum ; Levilactobacillus brevis ; Ligilactobacillus : L. animalis et L. salivarius ; Limosilactobacillus : L. antri, L. fermentum, L. mucosae, L. reuteri et *L. vaginalis ; Weissella confusa* (anciennement *Lactobacillus confusus*).

3. DÉFINITION DES CATÉGORIES CLINIQUES

Les concentrations et les diamètres critiques cliniques utilisés pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* permettent de classer les antibiotiques testés en 3 catégories cliniques distinctes : « sensible à posologie standard » (S), « sensible à forte posologie » (SFP ou F), et « résistant » (R) [voir aussi Annexe 7 et Annexe 9].

1. « Sensible à posologie standard » : la probabilité de succès thérapeutique est élevée dans le cas d'un traitement basé sur la posologie standard de l'antibiotique.

2. « Sensible à forte posologie » * : la probabilité de succès thérapeutique est élevée dès lors que l'antibiotique est utilisé à forte posologie ou si l'antibiotique est fortement concentré au site de l'infection.

3. Souches « résistantes » : la probabilité d'échec thérapeutique est élevée, même lorsque l'antibiotique est utilisé à forte posologie et quel que soit le mode d'administration utilisé.

* Dans un souci de simplification et de compréhension, le CA-SFM recommande d'utiliser le terme « sensible à forte posologie » en lieu et place du terme « sensible à forte exposition » proposé par l'EUCAST : des commentaires appropriés peuvent accompagner le résultat pour donner la définition complète de la catégorie « sensible à forte posologie », notamment pour les antibiogrammes rendus pour les souches isolées à partir d'échantillons urinaires (voir Annexe 7).

4. CONCENTRATIONS CRITIQUES « PK/PD », NON RELIÉES À UNE ESPÈCE (voir Annexes 3, 7 et 9)

L'EUCAST a supprimé le tableau des concentrations critiques PK/PD et propose désormais pour un certain nombre de molécules des « valeurs génériques », basées sur un compromis entre les concentrations critiques PK/PD (lorsqu'elles étaient établies), les ECOFFs et les concentrations critiques cliniques spécifiques de genres/espèces.
Le CA-SFM conserve l'ensemble des concentrations critiques PK/PD précédemment listées, mais pour quelques molécules jusqu'à présent dépourvues de concentrations critiques PK/PD (précédemment notées « EPI » – éléments de preuve insuffisants –), des « valeurs génériques » sont maintenant également proposées (certaines d'entre elles sont directement adaptées des « valeurs génériques » proposées cette année par l'EUCAST).
Par souci de ne pas complexifier les notions utilisées et de faciliter la compréhension de la démarche à appliquer pour l'antibiogramme des couples antibiotique/bactérie dépourvus de concentrations critiques cliniques (méthodologie présentée en Annexe 3, posologies précisées en Annexe 9), le terme « concentration critique PK/PD » a été conservé, même si les tableaux de ce chapitre intègrent quelques molécules pour lesquelles peu de données PK/PD sont disponibles et dont les valeurs proposées sont principalement basées sur un compromis entre ECOFFs et concentrations critiques cliniques spécifiques de genres/espèces.
Ces concentrations critiques PK/PD ne doivent pas être utilisées quand il existe des concentrations critiques spécifiques de genres/espèces (valeurs chiffrées dans les tableaux du chapitre 5).
Les molécules précédemment listées avec la mention « EPI » ont été supprimées du document. Pour les molécules qui ne sont pas listées dans les tableaux de ce chapitre, aucune valeur « PK/PD » ou « générique » n'est actuellement disponible.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Amoxicilline *per os*	1	1	**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
Amoxicilline iv	2	8	**2**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
Amoxicilline-acide clavulanique *per os*	1[1]	1[1]	
Amoxicilline-acide clavulanique iv	2[1]	8[1]	
Ampicilline	2	8	
Pénicilline G	0,25	2	
Pipéracilline	8	16	
Pipéracilline-tazobactam	8[2]	16[2]	
Témocilline	8	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	8	16	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Céfazoline	1	2	**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L d'enmétazobactam. **2**. La CMI du céfidérocol doit être déterminée par microdilution en milieu liquide : pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST). **3**. Cibles PK/PD de la ceftaroline pour les bactéries à Gram négatif. **4**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam. **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
Céfépime	4	8	
Céfépime-enmétazobactam	8[1]	8[1]	
Céfidérocol	2[2]	2[2]	
Céfotaxime	1	2	
Céfoxitine	4	4	
Ceftaroline	0,5[3]	0,5[3]	
Ceftazidime	4	8	
Ceftazidime-avibactam	8[4]	8[4]	
Ceftobiprole	2	2	
Ceftolozane-tazobactam	4[5]	4[5]	
Ceftriaxone	1	2	
Céfuroxime iv	4	8	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Ertapénème	0,5	0,5	**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam. **2**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.
Imipénème	2	4	
Imipénème-relebactam	2[1]	2[1]	
Méropénème	2	8	
Méropénème-vaborbactam	8[2]	8[2]	

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Aztréonam	4	8	**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam.
Aztréonam-avibactam	8[1]	8[1]	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Ciprofloxacine	0,25	0,5	
Délafloxacine	0,125	0,125	
Lévofloxacine	0,5	1	
Moxifloxacine	0,25	0,25	
Ofloxacine	0,25	0,5	

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

Glycopeptides	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Dalbavancine	0,25[1]	0,25[1]	**1**. Pour déterminer la CMI de la dalbavancine par microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %.
Téicoplanine	0,5	0,5	
Vancomycine	1	1	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Doxycycline	0,25	0,25	**1**. Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI de la tigécycline en microdilution.
Éravacycline	0,5	0,5	
Minocycline	0,5	1	
Tigécycline	0,5[1]	0,5[1]	

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Clindamycine	0,5	0,5	

Divers	Concentrations critiques (mg/L) S ≤	R >	Notes
Daptomycine	1[1]	1[1]	**1.** Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}).
Fosfomycine iv	32	32	
Fosfomycine *per os*	8	8	
Léfamuline	0,25	0,25	
Linézolide	1	1	
Rifampicine	0,125	0,125	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	1	1	

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

NOTES

1. Les tableaux CA-SFM / EUCAST des concentrations critiques cliniques contiennent également les diamètres des zones d'inhibition correspondantes.

2. Les concentrations critiques « PK/PD » (non spécifiques de genres/espèces) sont listées séparément dans les tableaux du chapitre 4.

3. Les exposants sous forme de chiffres sont relatifs à des commentaires généraux ou aux concentrations critiques. Les exposants sous forme de lettres sont relatifs aux diamètres critiques.

4. Afin de simplifier les tableaux CA-SFM / EUCAST, la catégorie « sensible à forte posologie » n'est pas listée. Elle est interprétée comme étant la valeur entre les concentrations critiques « S » et « R ». Par exemple, pour des concentrations critiques présentées S ≤ 1 mg/L et R > 8 mg/L, la catégorie « sensible à forte posologie » va de 2 à 8 mg/L. Pour des diamètres critiques présentés S ≥ 22 mm et R < 18 mm, la catégorie « sensible à forte posologie » va de 18 à 21 mm.
   Pour certains antibiotiques, il n'y a qu'une seule concentration critique, donc il n'existe pas de catégorie « sensible à forte posologie ».
   Une concentration critique « S ≤ 0,001 mg/L » (et un diamètre critique correspondant « S ≥ 50 mm ») sont des valeurs arbitrairement choisies « hors échelle » pour certains couples antibiotique/bactérie, pour être sûr de les catégoriser *a minima* « sensible à forte posologie » lorsqu'ils ne sont pas catégorisés « R ». Il s'agit de couples antibiotique/bactérie particuliers pour lesquels les souches sauvages (dépourvues de tout mécanisme de résistance acquis) ne sont sensibles qu'à forte posologie.

5. Pour certains couples antibiotique/bactérie particuliers, il est important de suivre les instructions de lecture spécifiques qui doivent s'appliquer lors de la mesure des diamètres d'inhibition (méthode par diffusion en milieu gélosé). Des photographies avec des exemples de lecture sont présentées à la fin des tableaux de concentrations critiques correspondants. Les règles générales de lecture ainsi que les exceptions sont détaillées au point 8 du chapitre 1.2.

6. Par convention, les CMI sont déterminées et rendues sur la base d'un système de dilutions ou de concentrations croissantes de raison 2 à partir de la valeur 1 mg/L. En dessous de 0,25 mg/L, les valeurs numériques obtenues comportent de multiples décimales. Pour simplifier la présentation des tableaux, le CA-SFM a adopté le format suivant : 0,125→**0,125** sans arrondi ; 0,0625→**0,06** ; 0,03125→**0,03** ; 0,015625→**0,016** ; 0,0078125→**0,008** ; 0,00390625→**0,004**, 0,001953125→**0,002** et 0,0009765625→**0,001** mg/L.
   Le CA-SFM rend les utilisateurs attentifs au fait que certains dispositifs de détermination des CMI (bandelettes à gradient de concentration notamment) proposent des dilutions intermédiaires aux dilutions de raison 2 utilisées par convention. Ces graduations peuvent laisser croire (à tort) que ces tests sont plus précis que les tests par microdilution (la précision de la mesure ne peut pourtant jamais être meilleure que ± 1 dilution de raison 2). Si le résultat brut correspond à une dilution « intermédiaire », il est nécessaire d'arrondir le résultat à la dilution de raison 2 immédiatement supérieure (ex : rendre 2 mg/L si la CMI indiquée par le test est de 1,5 mg/L, rendre 16 mg/L si la CMI indiquée est de 12 mg/L).
   Par ailleurs, le CA-SFM attire l'attention des laboratoires sur le fait que les techniques commercialisées peuvent indiquer des valeurs de CMI ne correspondant pas parfaitement au format conventionnel (l'échelle de mesure indique parfois 0,064 mg/L et 0,032 mg/L). Pour les valeurs respectivement affichées dans les tableaux du CA-SFM à 0,06 mg/L et à 0,03 mg/L, la saisie des valeurs de CMI doit se conformer aux valeurs de la convention (saisir par exemple 0,06 au lieu de 0,064 ou 0,03 au lieu de 0,032).
   Cependant, afin d'éviter tout risque de catégorisation faussement résistante si la saisie n'est pas effectuée en suivant cette consigne, il est préférable de paramétrer également le système informatique de son laboratoire avec un seuil correspondant à la valeur affichée sur le dispositif de mesure utilisé.
   Par exemple, en cas d'utilisation de bandelettes avec des graduations affichant 0,064 et 0,032 mg/L, paramétrer le système informatique avec un seuil à 0,064 mg/L pour les concentrations critiques données à 0,06 mg/L et à 0,032 mg/L pour les concentrations critiques données à 0,03 mg/L peut permettre d'éviter certaines erreurs.

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

8. Un test de dépistage utilise une molécule pour prédire la résistance ou la sensibilité d'une ou plusieurs autre(s) molécule(s) de la même classe d'antibiotiques, permettant ainsi de réduire le nombre de molécules à tester en première intention.
   - Test de dépistage négatif (CMI ≤ ou diamètre ≥ à la valeur critique « S » pour la molécule de dépistage) : pas de résistance détectée pour la classe d'antibiotiques.
   - Test de dépistage positif (CMI > ou diamètre < à la valeur critique « S » pour la molécule de dépistage) : détection d'un mécanisme de résistance pour la classe d'antibiotiques.

   L'interprétation du résultat obtenu avec un test de dépistage est indiquée sous forme d'une note dans les tableaux correspondants.

9. Pour un couple antibiotique/bactérie donné, l'ECOFF est la valeur de CMI la plus élevée (ou le diamètre le plus petit) que prennent les souches sauvages, dépourvues de tout mécanisme de résistance phénotypiquement détectable (voir Annexe 1).
   [...]

10. Certaines valeurs critiques ne s'appliquent que pour des contextes cliniques particuliers, et/ou que pour certains genres/espèces du chapitre concerné. Dans ce cas, les contextes cliniques ou genres/espèces concernés sont indiqués dans les tableaux après le nom de la molécule. Par exemple, la mention « Méropénème (méningites) » indique que les valeurs critiques correspondantes ne sont valables que dans un contexte de méningite, et la mention « Céfoxitine, *E. coli* » indique que les valeurs critiques correspondantes ne sont valables que pour l'espèce *E. coli.*

11. Les définitions des entités cliniques utilisées pour les molécules à usage « urinaire » sont les suivantes :
    - « **Cystites** » : infections de la vessie (i.e. cystites simples, cystites à risques de complication ou cystites récidivantes).
    - « **Infections urinaires** » : toutes les formes d'infections urinaires, incluant cystites, pyélonéphrites et infections urinaires masculines.
    - « **Infections urinaires sans signe de gravité** » : infections urinaires sauf sepsis avec Quick SOFA ≥ 2, ou choc septique ou geste urologique (drainage chirurgical ou instrumental hors simple sondage vésical).

12. Pour certains couples antibiotique/bactérie, le résultat brut obtenu (diamètre et/ou CMI) peut se situer dans une plage de valeurs pour lesquelles la catégorisation clinique est incertaine. La prise en compte par le laboratoire de cette « zone d'incertitude technique » permet de limiter le risque d'erreurs majeures (fausses résistances) ou d'erreurs très majeures (fausses sensibilités) [voir Annexe 2 et Annexe 7].

5. 1. *Enterobacterales*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1, sauf pour le mécillinam et la fosfomycine, pour lesquels la méthode de référence est la dilution en milieu gélosé). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations (conditions spécifiques pour le céfidérocol). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C[1], 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C[1], 20 ± 4 h.
[1] Pour *Yersinia*, l'antibiogramme est effectué en suivant les mêmes conditions techniques que celles préconisées pour les autres *Enterobacterales*, avec une incubation à 35 °C ± 2 °C qui peut être prolongée si nécessaire jusqu'à 24 h pour obtenir une culture confluente.	
Contrôle de qualité : *Escherichia coli* ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide nalidixique (dépistage)	Ertapénème	Azithromycine (*Salmonella* et *Shigella*)	Imipénème-relebactam
Amikacine	Fosfomycine	Aztréonam	Méropénème-vaborbactam
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline	Gentamicine	Aztréonam-avibactam	Moxifloxacine
Amoxicilline-acide clavulanique	Imipénème ou méropénème[1]	Céfidérocol	Ofloxacine
Céfalexine	Lévofloxacine	Ceftaroline ou ceftobiprole	Péfloxacine (dépistage)
Céfépime	Mécillinam	Ceftolozane-tazobactam	Ticarcilline (dépistage)
Céfixime	Nitrofurantoïne	Céfuroxime	Ticarcilline-acide clavulanique
Céfotaxime ou ceftriaxone	Pipéracilline	Chloramphénicol	Tigécycline
Céfoxitine	Pipéracilline-tazobactam	Colistine	Tobramycine
Ceftazidime	Témocilline [...]	Délafloxacine	
Ceftazidime-avibactam[1]	Triméthoprime	Éravacycline	
Ciprofloxacine	Triméthoprime-sulfaméthoxazole		

[1] La place de ces antibiotiques dans la liste standard est liée à leur utilisation pour l'algorithme de détection des carbapénémases.

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**	
Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline. Pour *Proteus mirabilis*, les souches catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) doivent être catégorisées « résistantes » à la ticarcilline et à la pipéracilline. Pour les souches d'*Enterobacterales* hyperproductrices de céphalosporinases, se référer à la règle d'interprétation pour la pipéracilline-tazobactam en page suivante. Les *Enterobacterales* 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.								
Ampicilline (dépistage)	8[1]	8[1]		**10**	14[A,B]	14[A,B]		**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. **2**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **3**. Ne pas rendre la ticarcilline et la ticarcilline-acide clavulanique sur le compte rendu (aide à la lecture interprétative uniquement). **4**. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » à la pipéracilline-tazobactam pour les souches hyperproductrices d'une céphalosporinase. **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **6**. La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé. **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). **C**. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition.
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)[3]	8	8		**75**	23	23		
Ticarcilline-acide clavulanique[3]	8[2]	16[2]		**75-10**	23	20		
Pipéracilline	8	8		**30**	20	20		
Pipéracilline-tazobactam[4]	8[5]	8[5]	16	**30-6**	20	20	19	
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		**30**	20[C]	17[C]		
Témocilline (autres infections), *E. coli, Klebsiella* spp. (sauf *K. aerogenes*) et *P. mirabilis*	0,001	16		**30**	50[C]	17[C]		
Mécillinam *per os* (cystites), *E. coli, Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp, *Enterobacter* spp. et *P. mirabilis*	8[6]	8[6]		**10**	15[C]	15[C]		

Interprétation et règles de masquage pour les céphalosporines, l'aztréonam et la pipéracilline-tazobactam

Pour les *Enterobacterales* du groupe 3 (*Citrobacter freundii* complex, *Enterobacter cloacae* complex, *Hafnia* spp., *Klebsiella aerogenes, Morganella morganii, Pantoea agglomerans, Providencia* spp. et *Serratia marcescens*), l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam ou des céphalosporines de 3e génération (C3G) expose au risque de sélection de mutants résistants, ce qui n'est pas le cas des céphalosporines de 4e génération (C4G) en raison de l'absence d'hydrolyse par les céphalosporinases, quel que soit leur niveau de production.
Si une *Enterobacterales* du groupe 3 est sensible *in vitro* à la pipéracilline-tazobactam, ou au céfixime, au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, préciser en commentaire que « l'utilisation en monothérapie de la pipéracilline-tazobactam ou des céphalosporines de 3e génération (céfixime, céfotaxime, ceftriaxone, ou ceftazidime) est déconseillée » et qu'il faut « privilégier l'utilisation des céphalosporines de 4e génération (céfépime) ».
Certaines souches d'*Enterobacterales* productrices de BLSE peuvent apparaitre « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G (céfotaxime, ceftriaxone, et/ou ceftazidime), à l'aztréonam, ou aux C4G. Plus rarement, certaines souches hyperproductrices d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique peuvent également apparaitre « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G (céfotaxime, ceftriaxone, et/ou ceftazidime), à l'aztréonam ou à la pipéracilline-tazobactam. Dans ces situations, le CA-SFM recommande d'interpréter les résultats bruts :

- pour les souches productrices de BLSE, il est recommandé d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, aux C4G ou à l'aztréonam ;
- pour les souches hyperproductrices d'une céphalosporinase, il est recommandé d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, à l'aztréonam, ou à la pipéracilline-tazobactam.

Ce changement conceptuel important par rapport aux précédentes années a pour objectif principal d'assurer l'adéquation des résultats rendus avec les recommandations actuelles de traitement (ESCMID/IDSA). L'arsenal thérapeutique disponible est bien plus large actuellement qu'en 2011 (date à partir de laquelle il avait été demandé d'abandonner les règles de lecture interprétative). Il faut également noter que la fréquence des souches concernées est relativement faible. Enfin, l'application de règles de lecture interprétative pour les céphalosporines et l'aztréonam en cas de souche productrice de BLSE ou hyperproductrice d'une céphalosporinase est également cohérente avec les règles interprétatives déjà introduites en 2022 pour les carbapénèmes en cas de souche productrices de carbapénémases et les règles interprétatives pour les C3G en cas de souche OXA-48-like. Des tableaux synthétisant les règles d'interprétation et les règles de masquage à appliquer sont accessibles en Annexe 5.
Pour le cas particulier des souches de *Klebsiella oxytoca* avec hyperproduction de la β-lactamase chromosomique (phénotype hyperOXY avec hydrolyse de la ceftriaxone, du céfotaxime, du céfépime et de l'aztréonam, mais sans hydrolyse de la ceftazidime), les résultats bruts obtenus pour les C3G, les C4G et l'aztréonam peuvent être rendus sans interprétation.
Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) des associations avec inhibiteurs suivants – ceftazidime-avibactam, céfépime-enmétazobactam, et aztréonam-avibactam – si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux molécules correspondantes sans l'inhibiteur.
Les *Enterobacterales* productrices d'une carbapénémase (EPC) de type OXA-48-like peuvent apparaître sensibles aux C3G : cependant, au vu du manque de données cliniques actuellement disponibles dans la littérature, il semble prudent d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfotaxime ou à la ceftriaxone pour les souches OXA-48-like, car cette carbapénémase hydrolyse faiblement ces molécules. En revanche, les OXA-48-like n'hydrolysent pas la ceftazidime, le céfépime, ni l'aztréonam, qui peuvent donc être rendues en fonction des valeurs critiques habituelles sans interprétation.

Détection des souches productrices de BLSE ou hyperproductrices de céphalosporinases

La présence d'une BLSE peut être confirmée par des méthodes quantitatives ou qualitatives.
Les méthodes quantitatives peuvent consister en : i) la mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime, ceftazidime et céfépime combiné(s) à l'acide clavulanique comparativement à la zone d'inhibition autour de ce(s) même(s) disque(s) utilisé(s) sans acide clavulanique ; ii) la diminution d'au moins 3 dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurée en présence d'acide clavulanique. Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines β-lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1).
La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard, c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (ex. amoxicilline-acide clavulanique) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie dite en « bouchon de champagne ». Toutefois, si les souches productrices de BLSE ont aussi d'autres mécanismes de résistance aux β-lactamines comme l'hyperproduction de céphalosporinase, la détection de l'image de synergie peut être facilitée par le rapprochement des disques de céphalosporine de celui du disque contenant de l'acide clavulanique ou en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase). Chez *K. oxytoca, P. vulgaris* et *P. penneri*, la présence d'une synergie significative entre une C3G et un disque contenant de l'acide clavulanique peut résulter de l'hyperproduction de la β-lactamase naturelle chromosomique et beaucoup plus rarement d'une BLSE, surtout en l'absence de résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques. Chez certaines espèces intrinsèquement très sensibles aux β-lactamines (*P. mirabilis, P. vulgaris, P. penneri, P. stuartii* et *P. rettgeri*), les BLSE s'expriment à bas niveau. Leur détection est facilitée par la recherche d'une synergie significative entre un disque d'une C3G et un disque contenant de l'acide clavulanique placés à une distance de 40-45 mm ou par la détermination des CMI des céphalosporines en absence et en présence d'acide clavulanique.
Une souche catégorisée « sensible à forte posologie » ou « résistante » au céfotaxime et/ou ceftriaxone et/ou ceftazidime et/ou aztréonam en l'absence de synergie entre ces molécules et l'acide clavulanique est évocatrice d'une souche hyperproductrice de céphalosporinase chromosomique (*Enterobacterales* du groupe 3 et *E. coli*) ou d'une céphalosporinase plasmidique (toutes espèces d'*Enterobacterales)*. La réalisation d'un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline permet de vérifier que la résistance observée est bien liée à ce type de mécanisme (restauration de la sensibilité aux molécules précitées lorsqu'il n'y a pas d'autre mécanisme de résistance aux β-lactamines) et de détecter une éventuelle BLSE associée qui serait masquée par l'hyperproduction d'une céphalosporinase.

Céphalosporines et monobactames	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	
Céfalexine (dépistage)[1]	16	16		**30**	14	14		
Céfépime[2]	1	4		**30**	27	24		
Céfépime-enmétazobactam[3]	4[4]	4[4]		**30-20**	22	22	21-22	
Céfidérocol	2[5]	2[5]			Note[A]	Note[A]		
Céfixime (cystites ou relais pour pyélonéphrites)[6]	1	1		**5**	17	17		
Céfotaxime[6,7]	1	2		**5**	20	17		
Céfotaxime (méningites)[6,7]	1	1		**5**	20	20		
Céfoxitine[8], *E. coli*	8	8		**30**	18	18		
Ceftaroline	0,5	0,5		**5**	23	23	22-23	
Ceftazidime[6]	1	4		**10**	22	19		
Ceftazidime-avibactam[3]	8[4]	8[4]		**10-4**	13	13		
Ceftobiprole	0,25	0,25		**5**	23	23		
Ceftolozane-tazobactam[9]	2[4]	2[4]		**30-10**	22	22	19-21	
Ceftriaxone[6,7]	1	2		**30**	27	24		
Ceftriaxone (méningites)[6,7]	1	1		**30**	27	27		
Céfuroxime iv, *E. coli*, *Klebsiella* spp. (sauf *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. et *P. mirabilis*	0,001	8		**30**	50	19		
Céfuroxime *per os* (cystites), *E. coli*, *Klebsiella* spp. (sauf *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. et *P. mirabilis*	8	8		**30**	19	19		
Aztréonam[6]	1	4		**30**	26	21		
Aztréonam-avibactam[3]	4[4]	4[4]		**30-20**	25	25	22-24	

1. Ne pas rendre la céfalexine sur le compte rendu (aide à la lecture interprétative uniquement).
2. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfépime pour les souches productrices d'une BLSE.
3. Ne pas rendre les associations céfépime-enmétazobactam, ceftazidime-avibactam ou aztréonam-avibactam si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux molécules correspondantes sans l'inhibiteur.
4. La CMI doit être évaluée avec une concentration fixe de l'inhibiteur : 8 mg/L pour enmétazobactam, 4 mg/L pour avibactam, et 4 mg/L pour tazobactam.
5/A. Pour le céfidérocol, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement) : pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST). Envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise en cas de difficulté.
6. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfixime, au céfotaxime, à la ceftriaxone, à la ceftazidime ou à l'aztréonam pour les souches productrices d'une BLSE ou hyperproductrices d'une céphalosporinase.
7. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfotaxime ou à la ceftriaxone pour les souches productrices d'une carbapénémase de type OXA-48-like.
8. La céfoxitine peut être utilisée pour la détection des *Enterobacterales* hyperproductrices de céphalosporinases (AmpC) : ce test est sensible, mais peu spécifique, car l'activité de la céfoxitine est aussi affectée par les altérations de perméabilité. Pour une utilisation thérapeutique, les valeurs critiques ne sont validées que pour *E. coli*.
9. La posologie du ceftolozane-tazobactam à utiliser dépend de l'indication du traitement (voir Annexe 9).

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**	

Interprétation et règles de masquage pour les carbapénèmes

Certaines souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémases (EPC), notamment OXA-48-like et VIM, peuvent apparaitre « sensibles à posologie standard » aux carbapénèmes. Dans ce cas, le CA-SFM recommande de les interpréter comme « sensibles à forte posologie » pour l'imipénème et le méropénème. Un commentaire doit accompagner les résultats pour l'ertapénème (interprété comme sensible) ainsi que pour l'imipénème et le méropénème (interprétés comme sensibles à forte posologie), précisant que **les carbapénèmes doivent être utilisés en association** avec une autre molécule active.

Il est recommandé de ne pas rendre le résultat (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) des associations imipénème-relebactam et méropénème-vaborbactam si la souche est productrice d'une métallo-β-lactamase (VIM, NDM ou IMP) ou d'une carbapénémases de type OXA-48. En effet, le relebactam et le vaborbactam ne sont pas des inhibiteurs efficaces des métallo-β-lactamases ou des carbapénémases de type OXA-48.

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 » ou « sensible à forte posologie » à l'imipénème, ou l'association méropénème-vaborbactam si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » au méropénème.

Des tableaux synthétisant les règles d'interprétation et les règles de masquage à appliquer sont accessibles en Annexe 5. Des documents à visée pédagogique [...] sont disponibles sur le site internet du CNR de la résistance aux antibiotiques.

Détection des souches productrices de carbapénémases

La détection des carbapénémases est recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion. Le logigramme présenté en Annexe 6 a été adapté à l'épidémiologie française pour pouvoir détecter toutes les carbapénémases actuelles.

NB : Généralement, les systèmes automatisés de détection de sensibilité aux antibiotiques surestiment légèrement la résistance aux carbapénèmes (notamment l'ertapénème). Ainsi, le pourcentage d'EPC sensibles à tous les carbapénèmes avec les systèmes automatisés est de l'ordre de 1 à 2 % pour les isolats producteurs d'OXA-48-like et VIM.

Ertapénème	0,5	0,5		**10**	23	23		**1**. Un bas niveau de résistance est commun aux *Morganellaceae* imposant l'utilisation de fortes posologies. **2.** Ne pas rendre l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » à l'imipénème, ou l'association méropénème-vaborbactam si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » au méropénème. **3**. Ne pas rendre les associations imipénème-relebactam et méropénème-vaborbactam si la souche est productrice d'une métallo-β-lactamase (VIM, NDM ou IMP) ou d'une carbapénémase de type OXA-48. **4**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam. **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.
Imipénème[1]	2	4		**10**	22	19		
Imipénème[1]**,** *Morganellaceae*	0,001	4		**10**	50	19		
Imipénème-relebactam[2,3]**,** *Enterobacterales* sauf *Morganellaceae*	2[4]	2[4]		**10-25**	22	22	20-22	
Méropénème	2	8		**10**	22	16		
Méropénème (méningites)	2	2		**10**	22	22		
Méropénème-vaborbactam[2,3]	8[5]	8[5]		**20-10**	20	20	15-19	

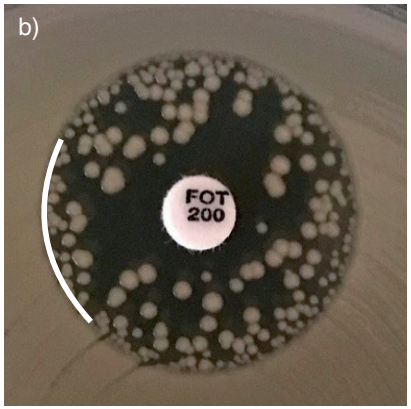
Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
***Enterobacterales* (à l'exception du genre *Salmonella*)**								
À l'exception du genre *Salmonella*, toute souche d'*Enterobacterales* catégorisée « résistante » à la ciprofloxacine doit également être catégorisée « résistante » vis-à-vis de toutes les autres fluoroquinolones [...] ; pour les souches non résistantes à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque (EUCAST expert rules v. 3.3, juin 2024). Les résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes *gyrA* ou *gyrB* plus *parC*. Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr peut affecter la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine, mais les concentrations et diamètres critiques actuels ne permettent pas de détecter cette différence.								
Acide nalidixique (dépistage)[1]	16	16		**30**	14[A]	14[A]		**1/A**. L'acide nalidixique ou la péfloxacine peuvent être utilisés pour détecter les bas niveaux de résistance aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est positif (acide nalidixique : diamètre < 14 mm ou CMI > 16 mg/L ; ou péfloxacine : diamètre < 24 mm) et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées « sensibles à posologie standard », il n'y a pas lieu de modifier leur catégorisation clinique, mais le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire indiquant la présence d'un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones et le risque de sélection de mutants résistants. **B.** Afin d'exclure tout mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en cas de méningite, déterminer la CMI de la ciprofloxacine. **C**. Pour la délafloxacine, déterminer la CMI.
Péfloxacine (dépistage)[1]	NA	NA		**5**	24[A]	24[A]		
Ciprofloxacine	0,25	0,5	0,5	**5**	25	22	22-24	
Ciprofloxacine (méningites)	0,125	0,125			Note[B]	Note[B]		
Délafloxacine, *E. coli*	0,125	0,125			Note[C]	Note[C]		
Lévofloxacine	0,5	1		**5**	23	19		
Moxifloxacine, *Enterobacterales*, sauf *Morganellaceae* et *Serratia* spp.	0,25	0,25		**5**	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		**5**	24	22		
***Salmonella* spp.**								
Pour les souches du genre *Salmonella*, si la ciprofloxacine est catégorisée « résistante », les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque, avec un commentaire indiquant le risque potentiel d'échec clinique lié à l'utilisation des fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 3.2, juin 2019). Des échecs cliniques de traitement par fluoroquinolones ont été décrits pour les souches ayant acquis une ou plusieurs mutations dans le gène *gyrA* (ces données concernent principalement la ciprofloxacine).								
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA			NA	NA		[...] **A**. La péfloxacine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones chez *Salmonella* spp. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 24 mm), les souches de *Salmonella* spp. peuvent être catégorisées « sensibles » à la ciprofloxacine et aux autres fluoroquinolones actives sur *Salmonella* spp. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 24 mm), les souches de *Salmonella* spp. peuvent être catégorisées « résistantes » à la ciprofloxacine (mais les autres fluoroquinolones doivent être testées séparément). **B**. Le disque de ciprofloxacine à 5 µg ne permet pas d'exclure de façon fiable les résistances à la ciprofloxacine
Péfloxacine (dépistage)	NA	NA		**5**	24[A]	24[A]		
Ciprofloxacine	0,06	0,06			Note[B]	Note[B]		
Lévofloxacine	0,5	1		**5**	23	19		
Moxifloxacine	0,25	0,25		**5**	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		**5**	24	22		

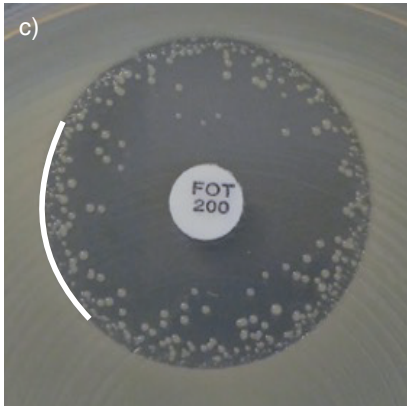
Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Chez *Providencia stuartii*, après vérification de l'identification, interpréter « résistant » les résultats « sensibles » à la gentamicine et à la tobramycine (résistance naturelle par production d'une AAC(2')-Ia). Chez *Serratia marcescens,* après vérification de l'identification, interpréter « résistant » les résultats « sensibles » à la tobramycine et à l'amikacine (résistance naturelle par production d'une AAC(6')-Ic). Chez *Salmonella* spp., interpréter « résistant » tout résultat « sensible » aux aminosides testés (EUCAST expert rules v.3.2, juin 2019). Une résistance isolée à la tobramycine est improbable : pour ce phénotype (amikacine « sensible », gentamicine « sensible », tobramycine « résistant »), l'amikacine doit être interprétée « résistante ». [...]								
Amikacine	8	8		**30**	18	18		Infections systémiques : pour les souches sensibles, l'utilisation d'un aminoside est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Gentamicine	2	2		**10**	17	17		
Tobramycine	2	2		**10**	16	16		

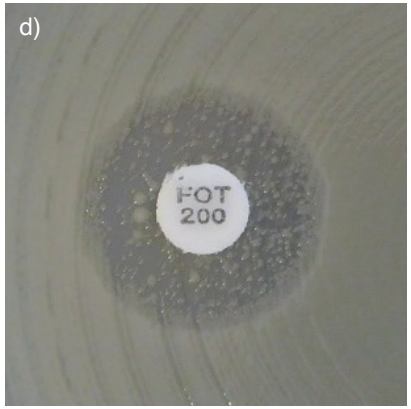
Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Azithromycine	Note[1]	Note[1]		**15**	Note[A]	Note[A]		**1/A**. L'azithromycine est utilisée, malgré sa résistance naturelle, dans le traitement des infections entériques dues à *Salmonella* et *Shigella* spp. Même si les distributions des souches sauvages (ou les ECOFFs) sont variables d'une espèce ou d'un sérotype à l'autre, une CMI ≤ 16 mg/L (ou un diamètre ≥ 12 mm) sont retenus pour distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).

Tétracyclines	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**	
Éravacycline, *E. coli*	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		**1**. Les valeurs critiques ne sont pas été établies pour la doxycycline, mais si la CMI de la tétracycline est ≤ 4 mg/L ou si le diamètre est ≥ 19 mm, les souches de *Yersinia enterocolitica* et de *Y. pseudotuberculosis* peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. **2**. La posologie de tigécycline proposée pour le traitement des infections à *Enterobacterales* productrices de carbapénémases (EPC) est une posologie particulière (voir Annexe 9). **3.** Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. **A**. Pour l'éravacycline, déterminer la CMI. **B**. Les diamètres critiques de la tigécycline sont validés pour *E. coli* uniquement. Pour *C. koseri*, déterminer la CMI.
Tétracycline (dépistage)[1], *Yersinia enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*	4	4		**30**	19	19		
Tigécycline[2], *E. coli* et *C. koseri*	0,5[3]	0,5[3]		**15**	18[B]	18[B]		

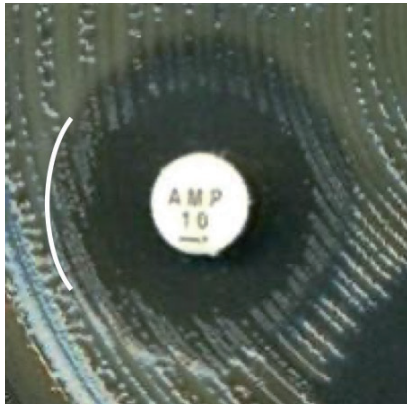
Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Chloramphénicol	Note[1]	Note[1]		**30**	Note[A]	Note[A]		**1/A**. L'efficacité clinique du chloramphénicol est incertaine. Une CMI ≤ 16 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 17 mm] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la colistine, ou de la fosfomycine iv est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **3/B.** Pour la colistine, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. **4**. La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate). **5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. [...] **C**. Le disque de fosfomycine à 200 µg doit contenir 50 µg de glucose-6-phosphate. **D**. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène : ignorer la présence de colonies dans la zone d'inhibition (voir photos ci-dessous).
Colistine[2]	2[3]	2[3]			Note[B]	Note[B]		
Fosfomycine iv[2]	32[4]	32[4]		**200**[C]	21[D]	21[D]		
Fosfomycine *per os* (cystites), *E. coli*, *P. mirabilis* et *Citrobacter* spp.	8[4]	8[4]		**200**[C]	24[D]	24[D]		
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		**100**	11	11		
Triméthoprime (cystites)	4	4		**5**	15	15		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	2	4		**1,25-23,75**	14	11		



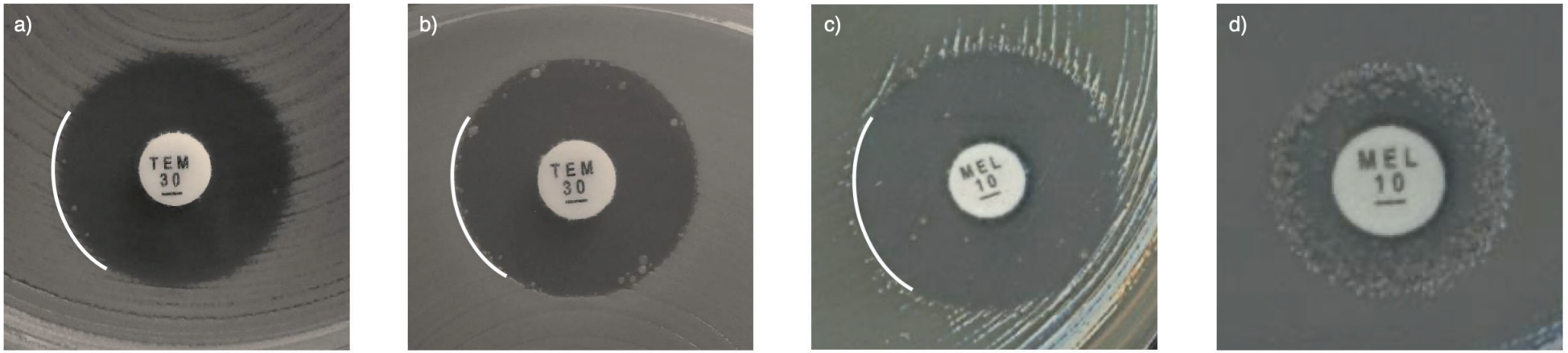




Exemples de zones d'inhibition pour les *Enterobacterales* et la fosfomycine.
a-c) Ignorer les colonies dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.
d) Absence de zone d'inhibition.



Exemples de zones d'inhibition pour les *Enterobacterales* et amoxicilline, ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique et ampicilline-sulbactam.
Une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.



Exemples de zones d'inhibition pour les *Enterobacterales* et la témocilline et le mécillinam.
a-c) Ignorer les colonies dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.
d) Absence de zone d'inhibition.

5. 2. *Pseudomonas* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1 ; pour la fosfomycine, la méthode de référence est la dilution en milieu gélosé). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations (conditions spécifiques pour le céfidérocol). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
Amikacine	[...]	Aztréonam-avibactam	Imipénème-relebactam
Aztréonam	Imipénème	Céfidérocol	Lévofloxacine
Céfépime	Méropénème	Ceftazidime-avibactam	Méropénème-vaborbactam
Ceftazidime	Pipéracilline	Colistine	Ticarcilline (dépistage)
Ceftolozane-tazobactam	Pipéracilline-tazobactam	Fosfomycine	Ticarcilline-acide clavulanique
Ciprofloxacine	Tobramycine		

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**	
Ticarcilline (dépistage)[1,2]	0,001	16		**75**	50	18		**1**. Un résultat « sensible à forte posologie » à la ticarcilline et « résistant » pour l'association ticarcilline-acide clavulanique est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de modifier la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique. **2**. Ne pas rendre la ticarcilline et la ticarcilline-acide clavulanique sur le compte rendu (aide à la lecture interprétative uniquement). **3**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **4**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
Ticarcilline-acide clavulanique[1,2]	0,001[3]	16[3]		**75-10**	50	18		
Pipéracilline	0,001	16		**30**	50	18	18-19	
Pipéracilline-tazobactam	0,001[4]	16[4]		**30-6**	50	18	18-19	

Céphalosporines et monobactames	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**	
Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) des associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime. Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines β-lactamases à spectre étendu (BLSE).								
Céfépime	0,001	8		**30**	50	21	19-23	**1/A**. L'addition d'enmétazobactam ne permet pas de récupérer l'activité du céfépime chez *Pseudomonas aeruginosa*. **2/B**. Le disque de céfidérocol peut être utilisé comme test de dépistage, mais uniquement pour la détection de souches sensibles : si le diamètre est < 27 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI. La détermination des CMI doit obligatoirement être réalisée par microdilution en milieu liquide (pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST). Envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise en cas de difficulté. **3**. Ne pas rendre les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime. **4**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam. **5**. La posologie du ceftolozane-tazobactam à utiliser dépend de l'indication du traitement (voir Annexe 9). **6**. 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 carbapénèmase chez *Pseudomonas aeruginosa*. **7**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **8**. L'addition d'avibactam ne permet pas de récupérer l'activité de l'aztréonam chez *Pseudomonas aeruginosa*, à l'exception de rares souches essentiellement productrices de BLSE et/ou de céphalosporinase.
Céfépime-enmétazobactam	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Céfidérocol	2[2]	2[2]		**30**	27	Note[B]	<27[B]	
Ceftazidime	0,001	8		**10**	50	17		
Ceftazidime-avibactam[3]	8[4]	8[4]		**10-4**	17	17	16-17	
Ceftolozane-tazobactam[3,5,6]	4[7]	4[7]		**30-10**	23	23		
Aztréonam	0,001	16		**30**	50	18		
Aztréonam-avibactam	Note[8]	Note[8]			Note[8]	Note[8]		

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 [...] sont accessibles sur le site du CNR de la résistance aux antibiotiques.								
Imipénème	0,001	4		**10**	50	20		**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 carbapénèmase 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 carbapénèmase de type KPC. **7**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.
Imipénème-relebactam[1,2]	2[3]	2[3]		**10-25**	22	22		
Méropénème[4], *P. aeruginosa*	2	8		**10**	20	14		
Méropénème[4], autres *Pseudomonas*	2	8		**10**	24	18		
Méropénème (méningites)[4], *P. aeruginosa*	2	2		**10**	20	20		
Méropénème (méningites)[4], autres *Pseudomonas*	2	2		**10**	24	24		
Méropénème-vaborbactam[5,6]	8[7]	8[7]		**20-10**	14	14		

Fluoroquinolones	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**	
Ciprofloxacine	0,001	0,5		**5**	50	26		
Lévofloxacine	0,001	1		**5**	50	22		

Aminosides	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**	
Amikacine	16	16		**30**	15	15		Infections systémiques : pour les souches sensibles, l'utilisation d'un aminoside est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Tobramycine	2	2		**10**	18	18		

Divers	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**	
Colistine[1]	2[2]	2[2]	4		Note[A]	Note[A]		**1**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la colistine ou de la fosfomycine iv est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2/A**. Pour la colistine, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. **3**. Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches sauvages pourraient être traitées avec de la fosfomycine en association avec une autre molécule active. Même si l'EUCAST propose un ECOFF à 256 mg/L, le CA-SFM conserve pour la fosfomycine une valeur de CMI ≤ 128 mg/L (ou un diamètre ≥ 12 mm) [...]. **4**. La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate). **B**. Le disque de fosfomycine à 200 µg doit contenir 50 µg de glucose-6-phosphate. **C**. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène : ignorer la présence de colonies dans la zone d'inhibition.
Fosfomycine iv[1,3]	128[4]	128[4]		**200**[B]	12[C]	12[C]		

5. 3. *Acinetobacter* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations (conditions spécifiques pour le céfidérocol). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
Amikacine Céfépime Ceftazidime Ciprofloxacine Gentamicine	Imipénème Lévofloxacine [...] Tobramycine	Ampicilline-sulbactam Céfidérocol Colistine Éravacycline Méropénème	Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Tétracycline (dépistage) ou minocycline Tigécycline Triméthoprime-sulfaméthoxazole

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	
Ampicilline-sulbactam	0,001[1]	8[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A.** Pour l'ampicilline-sulbactam, déterminer la CMI. Contrairement aux autres associations β-lactamines + inhibiteurs (pour lesquelles une concentration fixe de l'inhibiteur est utilisée pour déterminer la CMI), la sensibilité de l'association ampicilline-sulbactam doit être évaluée avec un ratio constant de 2:1 entre l'ampicilline et le sulbactam. La posologie d'ampicilline-sulbactam proposée pour le traitement des infections à *Acinetobacter* spp. est une posologie particulière qui dépend de la situation clinique (voir Annexe 9). **2**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **B**. Pour *Acinetobacter* spp., les charges des disques de pipéracilline et pipéracilline-tazobactam sont différentes de celles utilisées pour les autres micro-organismes.
[...]								
Pipéracilline	0,001	16		**100[B]**	50	21		
Pipéracilline-tazobactam	0,001[2]	16[2]		**100-10[B]**	50	21		

Céphalosporines	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	
Céfépime	0,001	8		**30**	50	18		**1/A.** L'addition d'enmétazobactam ou d'avibactam ne permet pas de récupérer l'activité des céphalosporines chez *Acinetobacter* spp. **2/B**. Un diamètre d'inhibition ≥ 20 mm pour un disque chargé à 30 µg de céfidérocol correspond à des valeurs de CMI inférieures à la concentration critique PK/PD (≤ 2 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. Il n'existe pas de bonne corrélation entre la valeur de CMI et le diamètre d'inhibition lorsque celui-ci est < 20 mm. Il est nécessaire dans ce cas de déterminer la CMI du céfidérocol par microdilution en milieu liquide en utilisant un bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer (pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques). Les instructions techniques et les règles de lecture sont consultables sur le site de l'EUCAST. Les bandelettes à gradient de concentration ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. Envoyer la souche à un laboratoire référent en cas de difficulté. **C**. Pour *Acinetobacter* spp., la charge du disque de ceftazidime est différente de celle utilisée pour les autres micro-organismes.
Céfépime-enmétazobactam	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Céfidérocol	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		
Ceftazidime	0,001	8		**30**[C]	50	18		
Ceftazidime-avibactam	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		

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	
Des documents à visée pédagogique [...] sont accessibles sur le site du CNR de la résistance aux antibiotiques.								
Imipénème	2	4		**10**	24	21		**1/A**. L'addition de relebactam ou de vaborbactam ne permet pas de récupérer l'activité des carbapénèmes compte tenu des carbapénèmases produites par ces espèces.
Imipénème-relebactam	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Méropénème	2	8		**10**	21	15		
Méropénème (méningites)	2	2		**10**	21	21		
Méropénème-vaborbactam	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		

Fluoroquinolones	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	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules, mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.								
Ciprofloxacine	0,001	1		**5**	50	21		
Lévofloxacine	0,5	1		**5**	23	20		

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Amikacine	8	8		**30**	19	19		Infections systémiques : pour les souches sensibles, l'utilisation d'un aminoside est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Gentamicine	4	4		**10**	17	17		
Tobramycine	4	4		**10**	17	17		

Tétracyclines	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**	
Tétracycline (dépistage)	4[1]	4[1]		**30**	15[A]	15[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances à la minocycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 15 mm ou CMI ≤ 4 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles à forte posologie » à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 15 mm ou CMI > 4 mg/L), la minocycline doit être testée individuellement. **2/B**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la minocycline est préconisée à forte posologie et en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **3/C**. Pour l'éravacycline et la tigécycline, déterminer la CMI et interpréter le résultat par rapport à la concentration critique PK/PD (0,5 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. **4**. La posologie de tigécycline proposée pour le traitement des infections à *Acinetobacter* spp. est une posologie particulière (voir Annexe 9).
Minocycline	0,001[1,2]	2[1,2]		**30**	50[A,B]	18[A,B]		
Éravacycline	Note[3]	Note[3]			Note[C]	Note[C]		
Tigécycline[4]	Note[3]	Note[3]			Note[C]	Note[C]		

Divers	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**	
Colistine[1]	2[2]	2[2]			Note[A]	Note[A]		**1**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la colistine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2/A**. Pour la colistine, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. **3**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[3]	2	4		**1,25-23,75**	14	11		

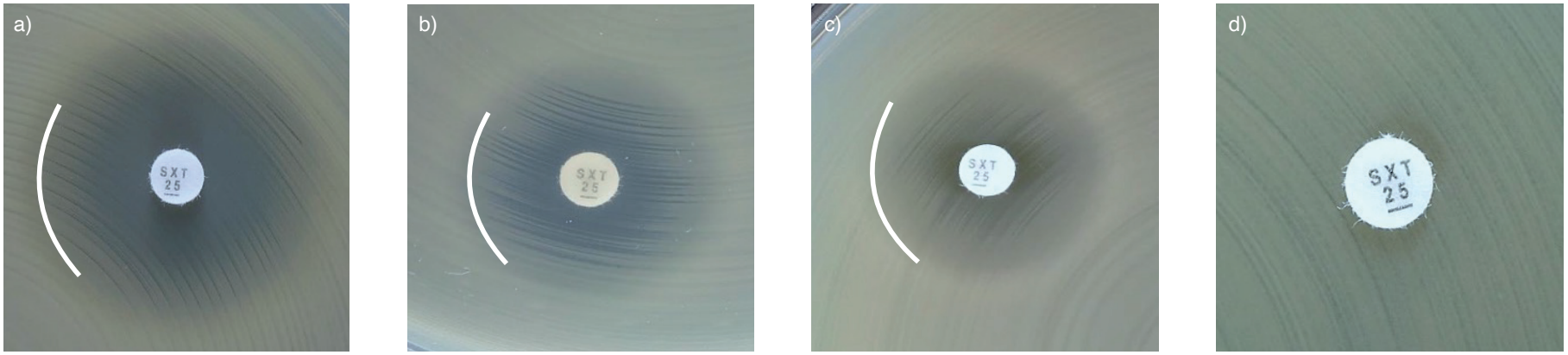
5. 4. *Stenotrophomonas maltophilia*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations (conditions spécifiques pour le céfidérocol). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80 %.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Escherichia coli* ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
[...]	Minocycline	Aztréonam-avibactam	Ticarcilline-acide clavulanique
Lévofloxacine	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Céfidérocol	Tigécycline

Antibiotiques	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**	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001[1]	16[1]			Note[A]	Note[A]		**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **2/B**. Un diamètre d'inhibition ≥ 22 mm pour un disque chargé à 30 µg de céfidérocol correspond à des CMI inférieures à la valeur de la concentration critique PK/PD (2 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. **3/C**. La suppression des concentrations critiques pour la ceftazidime est liée à une activité insuffisante de la molécule sur *S. maltophilia*. **4/D**. Pour aztréonam-avibactam, déterminer la CMI et interpréter le résultat par rapport à la concentration critique PK/PD (8 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam. **A**. Pour la ticarcilline-acide clavulanique [...], déterminer la CMI.
Céfidérocol	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		
Ceftazidime	Note[3]	Note[3]			Note[C]	Note[C]		
Aztréonam-avibactam	Note[4,5]	Note[4,5]			Note[D]	Note[D]		

Antibiotiques	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**	
Lévofloxacine	0,001	1			Note[A]	Note[A]		**1/B**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la minocycline est préconisée à forte posologie et en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2/C.** Pour la tigécycline, déterminer la CMI et interpréter le résultat par rapport à la concentration critique PK/PD (0,5 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. La tigécycline présente une activité *in vitro* ainsi que des paramètres PK/PD inférieurs à ceux de la minocycline chez *S. maltophilia*. Toutefois, en raison de l'absence de forme intraveineuse (iv) pour la minocycline, la tigécycline a été ajoutée parmi les molécules de la liste complémentaire. **3.** Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **4.** La posologie de triméthoprime-sulfaméthoxazole proposée pour le traitement des infections à *S. maltophilia* est une posologie particulière (voir Annexe 9). **A**. Pour la lévofloxacine, déterminer la CMI. **D**. Une croissance (dont la densité peut varier d'un voile fin à une pousse substantielle) peut être observée dans la zone d'inhibition du triméthoprime-sulfaméthoxazole. Si une zone d'inhibition est visible, ignorer la croissance présente dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe (voir photos ci-dessous). **E**. La résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole est rare chez *S. maltophilia* et doit être confirmée par détermination de la CMI.
Minocycline	0,001[1]	2[1]		**30**	50[B]	21[B]		
Tigécycline	Note[2]	Note[2]			Note[C]	Note[C]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[3,4]	0,001	2		**1,25-23,75**	50[D]	16[D,E]		



Exemples de zones d'inhibition pour *Stenotrophomonas maltophilia* et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
a-c) Une zone d'inhibition est visible. Lire le diamètre au niveau de la bordure externe.
d) Croissance jusqu'au contact du disque, sans zone d'inhibition visible. Rendre « résistant ».

5. 5. *Burkholderia cepacia* complex

Burkholderia cepacia complex inclut les espèces suivantes : *B. ambifaria, B. anthina, B. arboris, B. cenocepacia, B. cepacia, B. contaminans, B. diffusa, B. dolosa, B. lata, B. latens, B. metallica, B. multivorans, B. paludis, B. pseudomultivorans , B. pyrrocinia, B. seminalis, B. stabilis, B. stagnalis, B. territorii, B. ubonensis, B. vietnamiensis.*
À noter que ce complexe n'inclut pas *Burkholderia gladioli*, pour lequel il faut utiliser les concentrations critiques « PK/PD ».

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Pour les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia*, les méthodes par diffusion en gélose (bandelettes à gradient de concentration et disques) sont moins reproductibles que la méthode de microdilution en milieu liquide. De plus, les résultats de l'antibiogramme ne sont pas prédictifs de l'évolution clinique, dû à une possible inadéquation entre l'expression de la résistance *in vivo* et *in vitro*. Ces résultats ne peuvent donc à eux seuls guider les choix thérapeutiques.	
Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ceftazidime Méropénème Minocycline Lévofloxacine Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Chloramphénicol

Antibiotiques	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**	
Ceftazidime	8	16		**30**	21	18		
Méropénème	4	8		**10**	20	16		
Lévofloxacine	2	4			Note[A]	Note[A]		**1**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **A**. Pour la lévofloxacine et le chloramphénicol, déterminer la CMI.
Minocycline	4	8		**30**	19	15		
Chloramphénicol	8	16			Note[A]	Note[A]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[1]	2	2		**1,25-23,75**	16	16		

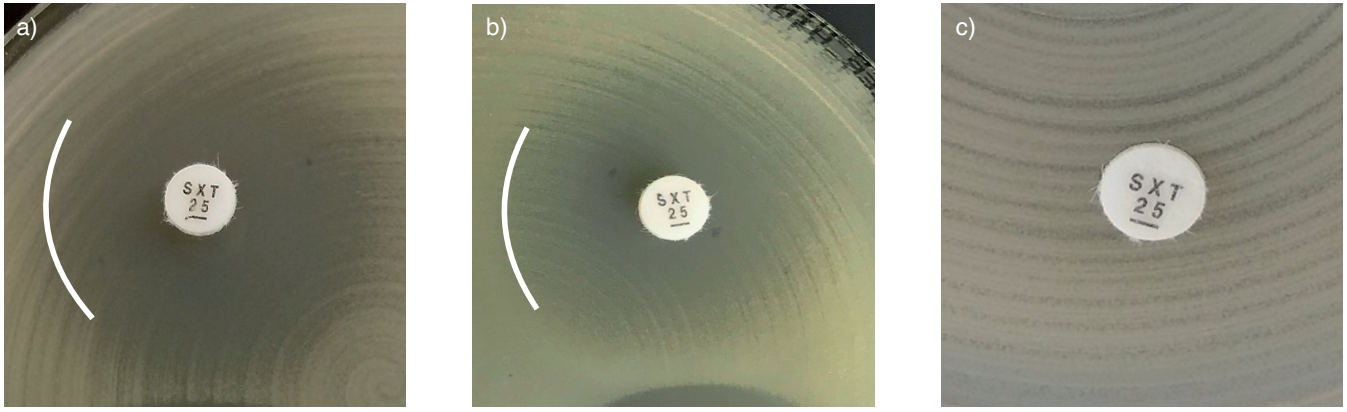
5. 6. *Burkholderia pseudomallei*

Burkholderia pseudomallei (responsable de la mélioïdose) est un agent biologique pathogène du groupe de risque 3 : à ce titre, dès lors que l'identification est suspectée, le laboratoire doit prendre les mesures de sécurité appropriées pour la manipulation des cultures et la réalisation de l'antibiogramme, notamment travailler sous poste de sécurité microbiologique en confinement de niveau 3. En cas d'identification *a posteriori*, une évaluation des risques doit être effectuée en collaboration avec les services de santé au travail pour définir la conduite à tenir pour chaque personnel exposé.
B. pseudomallei fait également partie de la liste des micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT). À ce titre, toutes les opérations effectuées (mise en œuvre, détention, cession/transport, importation, exportation) sur le matériel biologique correspondant (échantillons primaires, souches, extraits d'ADN) sont soumises à un régime d'autorisations spéciales délivrées par l'ANSM. Les laboratoires de biologie médicale sont cependant dispensés des autorisations de détention et de mise en œuvre, mais uniquement si les manipulations sont effectuées aux seules fins d'analyse de biologie médicale, et cette dérogation n'est valable que pour une durée maximale de 30 jours après réception des échantillons dans l'établissement (au-delà de ce délai de 30 jours, plus aucun matériel biologique ne doit être conservé par les laboratoires ne disposant pas des autorisations nécessaires). Si le laboratoire décide d'envoyer du matériel biologique (souche, échantillon primaire ou extrait d'ADN) à un laboratoire référent, cette dérogation ne dispense pas d'obtenir – préalablement à l'envoi – les autorisations de transport nécessaires. Pour toute question, contacter l'ANSM (Pôle Inspection des Produits Biologiques).

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Escherichia coli* ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Amoxicilline-acide clavulanique Ceftazidime Doxycycline Imipénème Méropénème Tétracycline (dépistage) Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Chloramphénicol

Antibiotiques	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**	
Amoxicilline-acide clavulanique	0,001[1]	8[1]		**20-10**	50	22		**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
Ceftazidime	0,001	8		**10**	50	18		
Imipénème	2	2		**10**	29	29		
Méropénème	2	2		**10**	24	24		
Tétracycline (dépistage)	NA	NA		**30**	23[A]	23[A]		**2/A**. La sensibilité de la doxycycline peut être déduite du test de dépistage par le disque de tétracycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm), les souches peuvent être catégorisées « résistantes » à la doxycycline. **3**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **B**. Une croissance (dont la densité peut varier d'un voile fin à une pousse substantielle) peut être observée dans la zone d'inhibition du triméthoprime-sulfaméthoxazole. Si une zone d'inhibition est visible, ignorer la croissance présente dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe (voir photos ci-dessous).
Doxycycline[2]	2	2			Note[A]	Note[A]		
Chloramphénicol	0,001	8		**30**	50	22		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[3]	0,001	4		**1,25-23,75**	50[B]	17[B]		



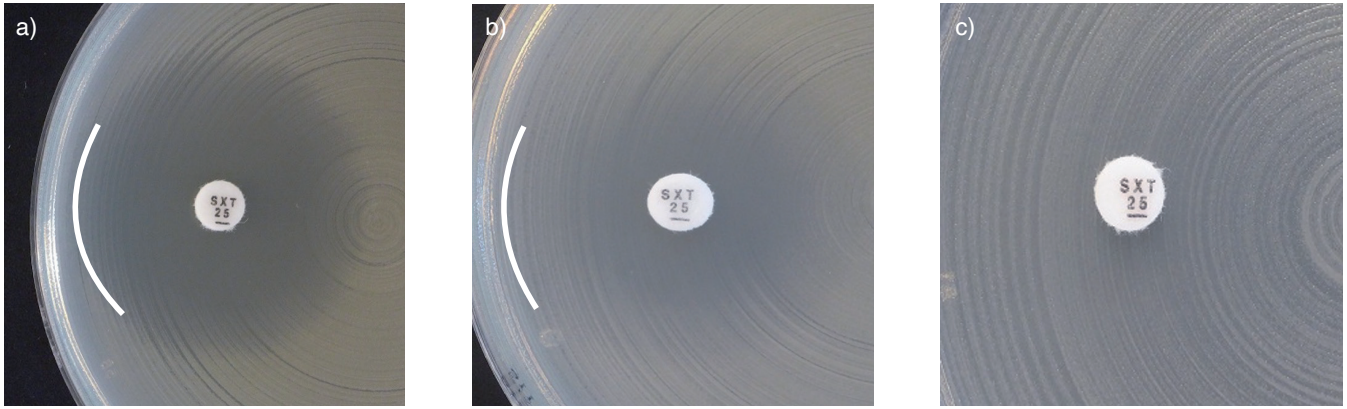
Exemples de zones d'inhibition pour *Burkholderia pseudomallei* et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
a-b) Une zone d'inhibition est visible. Lire le diamètre au niveau de la bordure externe.
c) Croissance jusqu'au contact du disque, sans zone d'inhibition visible. Rendre « résistant ».

5. 7. Achromobacter xylosoxidans

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques non concernés par cette souche, voir chapitre 1.3 contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Méropénème Pipéracilline-tazobactam Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Céfidérocol Imipénème Méropénème-vaborbactam

Antibiotiques	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**	
Pipéracilline-tazobactam	4[1]	4[1]		**30-6**	26	26		**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **2/A**. Pour le céfidérocol, l'imipénème et le méropénème-vaborbactam, déterminer la CMI et interpréter le résultat par rapport à la concentration critique PK/PD (céfidérocol : 2 mg/L ; imipénème : 2-4 mg/L ; méropénème-vaborbactam : 8 mg/L) [voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats]. **3/B**. Ne pas rendre l'association méropénème-vaborbactam si la souche est « sensible » ou « sensible à forte posologie » au méropénème.
Céfidérocol	Note[2]	Note[2]			Note[A]	Note[A]		
Imipénème	Note[2]	Note[2]			Note[A]	Note[A]		
Méropénème	1	4		**10**	26	20		
Méropénème-vaborbactam	Note[2,3]	Note[2,3]			Note[A,B]	Note[A,B]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[4]	0,125	0,125		**1,25-23,75**	26[C]	26[C]		**4**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **C**. Une croissance (dont la densité peut varier d'un voile fin à une pousse substantielle) peut être observée dans la zone d'inhibition du triméthoprime-sulfaméthoxazole. Si une zone d'inhibition est visible, ignorer la croissance présente dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe (voir photos ci-dessous).



Exemples de zones d'inhibition pour *Achromobacter xylosoxidans* et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
a-b) Une zone d'inhibition est visible. Lire le diamètre au niveau de la bordure externe.
c) Croissance jusqu'au contact du disque, sans zone d'inhibition visible. Rendre « résistant ».

5. 8. Staphylococcus spp.

Sauf indication spécifique, les diamètres et concentrations critiques présentés dans ce chapitre s'appliquent à toutes les espèces du genre *Staphylococcus*.
Les valeurs critiques qui sont indiquées avec la mention « *S. aureus* » s'appliquent pour :
- *S. aureus* et *S. argenteus*,
- les autres espèces du complexe *S. aureus* : *S. schweitzeri, S. roterodami*, et *S. singaporensis,*
- les autres staphylocoques à coagulase positive : *S. intermedius, S. pseudintermedius* et *S. coagulans* (antérieurement *S. schleiferi* subsp. *coagulans*), sauf lorsque des valeurs critiques ou spécificités sont explicitement indiquées […].

Les valeurs critiques qui sont indiquées avec la mention « SCN » (staphylocoques à coagulase négative) s'appliquent pour tous les autres staphylocoques, quelle que soit l'espèce considérée (à l'exception des staphylocoques anaérobies stricts) […].

Pour les espèces reclassifiées dans le genre *Mammaliicoccus* (*M. fleurettii, M. lentus, M. sciuri, M. stepanovicii* et *M. vitulinus*), le CA-SFM recommande de tester les molécules indiquées dans les listes standard et/ou complémentaire ci-dessous, en suivant la méthodologie proposée pour les staphylocoques, et en interprétant les résultats selon les diamètres et concentrations critiques qui s'appliquent pour les staphylocoques à coagulase négative.

Pour les staphylocoques anaérobies stricts (*S. saccharolyticus* et *S. aureus* subsp. *anaerobius*), le CA-SFM recommande de tester les molécules proposées dans la liste standard et/ou complémentaire des bactéries anaérobies strictes, d'appliquer la méthodologie (inoculum, milieu de culture, durée et atmosphère d'incubation) proposée pour les bactéries anaérobies strictes, et en interprétant les résultats selon les diamètres et concentrations critiques qui s'appliquent pour les bactéries anaérobies strictes.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (voir note spécifique pour le linézolide).
Contrôle de qualité : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide fusidique	Gentamicine	Autres macrolides	Minocycline
Ampicilline (dépistage)	Linézolide	Ceftaroline	Moxifloxacine
Céfoxitine (dépistage)	Norfloxacine (dépistage)	Ceftobiprole	Mupirocine
Ciprofloxacine ou lévofloxacine	Quinupristine-dalfopristine (dépistage) ou pristinamycine	Chloramphénicol (dépistage)	Nitrofurantoïne
Clindamycine		Dalbavancine, oritavancine ou télavancine	Oxacilline
Érythromycine	Rifampicine	Daptomycine	Pénicilline G
	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Délafloxacine	Tédizolide
		Doxycycline	Téicoplanine
		Éravacycline	Tétracycline (dépistage)
		Fosfomycine	Tigécycline
		Kanamycine (dépistage)	Tobramycine
		Léfamuline	Triméthoprime
			Vancomycine

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**	
Détection des résistances La plupart des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinase. Les tests chromogéniques manquent de sensibilité pour détecter de façon fiable la production de pénicillinase par les staphylocoques : la détection des souches productrices de pénicillinase est possible pour certaines espèces et repose sur le résultat de la pénicilline G ou de l'ampicilline (voir notes). La méticillino-résistance (résistance des staphylocoques aux pénicillines M : oxacilline, cloxacilline) est recherchée par un test de dépistage à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme, à l'exception des espèces *S. intermedius, S. pseudintermedius, S. schleiferi* et *S. coagulans*, pour lesquelles le dépistage est effectué avec un disque d'oxacilline (1 µg). **Interprétation des résultats** Les souches méticillino-sensibles sont sensibles à l'oxacilline et à la cloxacilline, ainsi qu'à certaines céphalosporines (voir page suivante) et aux carbapénèmes, qu'elles soient productrices de pénicillinase ou non. Les souches méticillino-sensibles non productrices de pénicillinase sont également sensibles à la pénicilline G, à la pénicilline V, aux aminopénicillines, aux carboxypénicilines et aux uréidopénicillines. Les souches méticillino-sensibles productrices de pénicillinase sont résistantes à ces antibiotiques, mais elles restent sensibles aux associations pénicilline – inhibiteur de β-lactamase (ex : amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam). Les souches méticillino-résistantes (phénotypiquement résistantes à la céfoxitine ou possédant un gène *mec* additionnel – *mecA, mecC* –, ou exprimant une PLP2 additionnelle – PLP2a, PLP2c – avec ou sans induction par une β-lactamine), doivent être interprétées résistantes à toutes les β-lactamines (pénicillines associées ou non à un inhibiteur de β-lactamase, céphalosporines et carbapénèmes), sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole qui possèdent une activité sur les SARM, mais leur activité doit être testée séparément.								
Pénicilline G, *S. aureus, S. lugdunensis*	0,125[1]	0,125[1]		**1 unité**	26[A]	26[A]		**1/A**. Pour *S. aureus*, la détection des souches productrices de pénicillinase est plus fiable avec la méthode des disques (diffusion en milieu gélosé) qu'avec la détermination des CMI, mais il faut examiner la bordure de la zone d'inhibition des souches dont le diamètre de la pénicilline G est ≥ 26 mm (voir images ci-dessous). Si le diamètre est < 26 mm, la souche est résistante. Si le diamètre est ≥ 26 mm ET si la bordure est floue (transition progressive entre la culture et la zone d'inhibition), la souche est sensible. Si le diamètre est ≥ 26 mm ET si la bordure est nette, la souche est résistante. **2/B**. Il n'existe pas de méthode fiable pour la détection de la production de pénicillinase pour les espèces autres que *S. aureus, S. lugdunensis* et *S. saprophyticus*. **3/C**. Pour les souches méticillino-sensibles de *S. saprophyticus*, la production de pénicillinase doit être détectée avec le disque d'ampicilline. Une souche sensible à la céfoxitine et à l'ampicilline peut être rendue sensible à l'amoxicilline. **D**. Le disque d'oxacilline permet le dépistage de la résistance à la méticilline pour *S. intermedius, S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* et *S. coagulans*.
Pénicilline G, autres espèces	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		
Ampicilline (dépistage), S. *saprophyticus*	Note[2,3]	Note[2,3]		**2**	18[C]	18[C]		
Oxacilline (dépistage), *S. intermedius, S. pseudintermedius, S. schleiferi* et *S. coagulans*	NA	NA		**1**	20[D]	20[D]		
Oxacilline, *S. aureus, S. lugdunensis et S. saprophyticus*	2	2			NA	NA		
Oxacilline, autres espèces	0,25	0,25			NA	NA		

Céphalosporines et 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**	
Le céfixime, la ceftazidime, et les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques. Les souches méticillino-sensibles (phénotypiquement sensibles à la céfoxitine ou à l'oxacilline selon l'espèce), qu'elles soient productrices de pénicillinase ou non, peuvent être rendues sensibles à la céfazoline sans test complémentaire. Dans un contexte d'infection multi-microbienne et uniquement dans ce cadre précis, d'autres molécules peuvent être rendues, également sans test complémentaire : les carbapénèmes apportent une bonne activité sur les souches méticillino-sensibles et peuvent être rendus sensibles en l'absence d'autre alternative thérapeutique ; le céfépime apporte une activité moindre, mais son utilisation reste possible à condition que la molécule soit catégorisée « sensible à forte posologie » ; le céfotaxime et la ceftriaxone ne sont à envisager qu'en dernier recours et en relais d'un traitement d'attaque, mais ils doivent alors être rendus « sensibles à forte posologie » ; pour *S. aureus*, la ceftaroline et le ceftobiprole peuvent également être rendus sensibles. Les souches méticillino-résistantes (phénotypiquement résistantes à la céfoxitine ou à l'oxacilline selon l'espèce) doivent être rendues résistantes à toutes les β-lactamines, y compris les carbapénèmes, à l'exception de la ceftaroline et du ceftobiprole qui doivent être testés séparément.								
Céfoxitine (dépistage), *S. aureus,* et SCN autres que *S. epidermidis* ou *S. lugdunensis* (ou autres exceptions, voir note)	Note[1]	Note[1]		**30**	22[A,B,C]	22[A,B,C]		**1/A**. Déterminer la CMI de la céfoxitine ne présente un intérêt pour le dépistage de la résistance à la méticilline que pour 3 espèces : les souches de *S. aureus* et de *S. lugdunensis* dont la CMI est > 4 mg/L, et les souches de *S. saprophyticus* dont la CMI est > 8 mg/L peuvent être catégorisées résistantes à la méticilline (résistance principalement liée à la présence d'un gène *mec* additionnel). Pour les autres espèces, la résistance à la méticilline ne doit pas être évaluée avec la CMI de la céfoxitine : cette résistance est mieux détectée avec la méthode de diffusion (disque de céfoxitine, ou disque d'oxacilline selon l'espèce considérée). Le disque de céfoxitine permet un dépistage fiable de la résistance à la méticilline pour toutes les espèces, à l'exception des espèces *S. intermedius, S. pseudintermedius, S. schleiferi* et *S. coagulans*, pour lesquelles le dépistage repose sur le disque d'oxacilline à 1 µg. **2/D**. Les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » ou « résistantes » à la ceftaroline ou résistantes au ceftobiprole sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **B**. Si la bordure de la zone d'inhibition autour du disque de céfoxitine n'est pas parfaitement nette, ou si la présence de colonies semble visible dans la zone en lumière incidente, examiner attentivement la zone en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière) ; la présence d'éventuelles colonies dans la zone d'inhibition doit être prise en compte pour la mesure du diamètre ; en cas de doute, rechercher la présence additionnelle d'un gène *mecA/C* ou d'une PLP2a/c après induction par une β-lactamine. **C**. En l'absence d'identification au rang d'espèce, utiliser les diamètres critiques suivants : S ≥ 27 mm, R < 22 mm, avec une ZIT à 22-26 mm ; pour les résultats en ZIT, rechercher la présence additionnelle d'un gène *mecA/C* ou d'une PLP2a/c après induction par une β-lactamine.
Céfoxitine (dépistage), *S. epidermidis* et *S. lugdunensis*	Note[1]	Note[1]		**30**	27[A,B,C]	27[A,B,C]	27	
Ceftaroline, *S. aureus*	1[2]	2[2]	1	**5**	20[D]	17[D]	19-20	
Ceftaroline (pneumonies), *S. aureus*	1[2]	1[2]	1	**5**	20[D]	20[D]	19-20	
Ceftobiprole, *S. aureus*	2[2]	2[2]	2	**5**	17[D]	17[D]	16-17	

Fluoroquinolones	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**	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	17[A]	17[A]		**1/B.** Pour les souches sensibles, l'utilisation de la ciprofloxacine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2/D.** L'absence de valeurs critiques pour l'ofloxacine est liée à l'efficacité inférieure de l'ofloxacine pour le traitement des infections systémiques, comparativement à celle des autres fluoroquinolones. **A**. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 17 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la moxifloxacine et à la délafloxacine, « sensibles à forte posologie » à la lévofloxacine et « sensibles à forte posologie en association » à la ciprofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement, et si une ou plusieurs fluoroquinolones sont rendues « sensibles » ou « sensibles à forte posologie » il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants et d'échec clinique. Une souche « résistante » à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine doit être rendue « résistante » à toutes les fluoroquinolones (à l'exception de la délafloxacine dont il faut tester la sensibilité si nécessaire). **C**. Pour la délafloxacine, déterminer la CMI.
Ciprofloxacine, *S. aureus*	0,001[1]	1[1]		**5**	50[A,B]	21[A,B]		
Ciprofloxacine, SCN	0,001[1]	1[1]		**5**	50[A,B]	24[A,B]		
Délafloxacine, *S. aureus*	0,016	0,016			Note[C]	Note[C]		
Délafloxacine (infections de la peau et des tissus mous), *S. aureus*	0,25	0,25			Note[C]	Note[C]		
Lévofloxacine, *S. aureus*	0,001	1		**5**	50[A]	22[A]		
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		**5**	50[A]	24[A]		
Moxifloxacine, *S. aureus*	0,25	0,25		**5**	25[A]	25[A]		
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		**5**	28[A]	28[A]		
Ofloxacine	Note[2]	Note[2]			Note[D]	Note[D]		

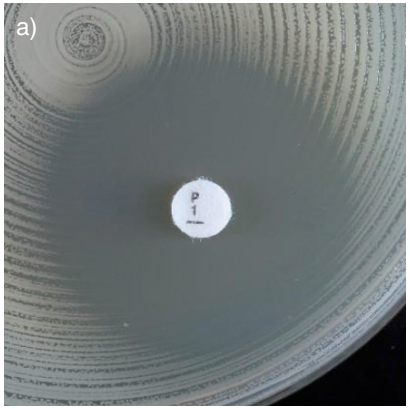
Aminosides[1]	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Gentamicine[2], *S. aureus*	2	2		**10**	18	18		**1**. Infections systémiques : pour les souches sensibles, l'utilisation de l'antibiotique est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2**. Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à tous les aminosides. **3**. Interprétation valable pour l'amikacine. **4**. Les souches résistantes à la tobramycine sont résistantes à la kanamycine et à l'amikacine.
Gentamicine[2], SCN	2	2		**10**	22	22		
Kanamycine (dépistage)[3], *S.aureus*	8	8		**30**	18	18		
Kanamycine (dépistage)[3], SCN	8	8		**30**	22	22		
Tobramycine[4], *S. aureus*	2	2		**10**	18	18		
Tobramycine[4], SCN	2	2		**10**	20	20		

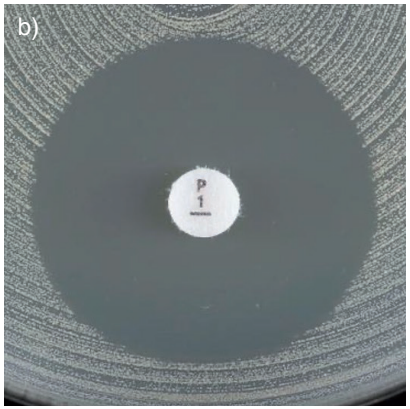
Glycopeptides et lipoglycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
La méthode de référence pour la détermination des CMI des glycopeptides est la microdilution en milieu liquide (norme ISO 20776-1). La détermination de la sensibilité aux glycopeptides ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé. [...]								
Dalbavancine[1]	0,25[2]	0,25[2]			Note[A]	Note[A]		**1**. Des souches sensibles aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) peuvent être résistantes à la dalbavancine ; la dalbavancine, et par extension les autres lipoglycopeptides (oritavancine et télavancine), doivent être testés séparément, même si les glycopeptides apparaissent sensibles. **2**. Les CMI de la dalbavancine, de l'oritavancine ou de la télavancine doivent être déterminées par microdilution en milieu liquide, et le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées. [...] **3**. Pour *S. aureus* et la vancomycine, des échecs thérapeutiques ont été rapportés avec des souches de CMI à 2 mg/L [...]. Les souches de *S. aureus* ayant une CMI à la vancomycine > 2 mg/L par microdilution en milieu liquide sont rares ; envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **A**. Pour les glycopeptides et les lipoglycopeptides, déterminer la CMI [...]. La méthode des disques ne doit pas être utilisée, car elle ne permet pas de différencier les souches sensibles des souches de sensibilité diminuée.
Oritavancine[1], *S. aureus*	0,125[2]	0,125[2]			Note[A]	Note[A]		
Téicoplanine, *S. aureus*	2	2			Note[A]	Note[A]		
Téicoplanine, SCN	4	4			Note[A]	Note[A]		
Télavancine[1], SARM	0,125[2]	0,125[2]			Note[A]	Note[A]		
Vancomycine[3] *S. aureus*	1	1			Note[A]	Note[A]		
Vancomycine, SCN	2	2			Note[A]	Note[A]		

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	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**	
Érythromycine	1[1]	1[1]		**15**	21[A]	21[A]		**1/A**. L'érythromycine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux macrolides. Si l'érythromycine est sensible (diamètre ≥ 21 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à l'azithromycine, à la clarithromycine et à la roxithromycine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 21 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres macrolides doivent être testés individuellement. **2**. Pour les souches « sensibles » à la clindamycine, une résistance inductible peut être mise en évidence par une image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine (antibiogramme par diffusion), ou en comparant les CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide). Même si une résistance inductible est détectée, les souches peuvent être rendues « sensibles » à la clindamycine (et à la spiramycine), mais le compte rendu doit faire l'objet d'un commentaire indiquant le risque de sélection de mutants résistants et d'échec clinique. **3/B**. La catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine. Ne pas rendre la quinupristine-dalfopristine sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de la pristinamycine. La sensibilité des souches détectées « résistantes » par diffusion doit être confirmée par la détermination de la CMI.
Roxithromycine	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		
Clarithromycine	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		
Azithromycine	2[1]	2[1]			Note[A]	Note[A]		
Clindamycine[2]	0,25	0,25		**2**	22	22		
Pristinamycine	1[3]	1[3]			EP[B]	EP[B]		
Quinupristine-dalfopristine (dépistage)	1[3]	1[3]		**15**	21[B]	21[B]		
Léfamuline, *S. aureus*	0,25	0,25		**5**	23	23		

Tétracyclines	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**	
Doxycycline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 22 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement. **2**. Les souches résistantes à la tigécycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. **B**. Pour l'éravacycline, déterminer la CMI.
Éravacycline, *S. aureus*	0,25	0,25			Note[B]	Note[B]		
Minocycline	0,5[1]	0,5[1]		**30**	23[A]	23[A]		
Tétracycline (dépistage)	1[1]	1[1]		**30**	22[A]	22[A]		
Tigécycline[2]	0,5[3]	0,5[3]		**15**	19	19		

Autres	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	
Acide fusidique	1	1		**10**	24	24		**1/A.** Le chloramphénicol peut être utilisé comme marqueur pour le dépistage des résistances plasmidiques aux oxazolidinones (résistances de bas niveau). Si le test de dépistage est négatif (chloramphénicol : diamètre ≥ 18 mm ou CMI ≤ 8 mg/L), le résultat du linézolide peut être rendu après une incubation standard de 20 ± 4 h. Si le test de dépistage est positif (chloramphénicol : diamètre < 18 mm ou CMI > 8 mg/L) et que la souche apparaît sensible au linézolide après 20 ± 4 h d'incubation, prolonger l'incubation du linézolide à 44 ± 4 h peut permettre de détecter des résistances de bas niveau. **2**. Les souches résistantes à la daptomycine sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. Ne pas rendre la daptomycine pour les souches d'infections respiratoires. **3**. Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}). **4**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la fosfomycine iv ou de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **5**. La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate). **6/D**. Concentrations critiques et diamètres correspondant à la décolonisation nasale de *S. aureus*. Avec les souches résistantes à la mupirocine, la décolonisation à long terme est peu probable. **7/E**. Les souches sensibles au linézolide sont aussi sensibles au tédizolide. Pour les souches résistantes au linézolide, la sensibilité au tédizolide doit être déterminée. **8**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **B.** Pour la daptomycine et la fosfomycine, déterminer la CMI. **C**. Pour le linézolide, examiner la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). La plupart des résistances chromosomiques (résistances de haut niveau généralement) sont aisément détectées après une incubation standard de 20 ± 4 h, mais la détection des résistances plasmidiques (résistances de bas niveau, principalement due aux gènes transférables *cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h, notamment en cas de résistance au chloramphénicol (voir note 1/A).
Chloramphénicol (dépistage)	Note[1]	Note[1]		**30**	Note[A]	Note[A]		
Daptomycine[2]	1[3]	1[3]			Note[B]	Note[B]		
Fosfomycine iv[4,5]	32	32			Note[B]	Note[B]		
Linézolide	4	4		**10**	21[C]	21[C]		
Mupirocine	1[6]	1[6]		**200**	30[D]	30[D]		
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		**100**	13	13		
Rifampicine[4], *S. aureus*	0,06	0,06		**5**	26	26		
Rifampicine[4], SCN	0,06	0,06		**5**	30	30		
Tédizolide	0,5[7]	0,5[7]		**2**	20[E]	20[E]	19	
Triméthoprime (cystites)	4	4		**5**	14	14		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[8]	2	4		**1,25-23,75**	17	14		





Exemples de zones d'inhibition pour *Staphylococcus aureus* et la pénicilline G.
a) Diamètre ≥ 26 mm avec une bordure floue (transition progressive entre la culture et la zone d'inhibition). Rendre « sensible ».
b) Diamètre ≥ 26 mm avec une bordure nette (transition brutale entre la culture et la zone d'inhibition). Rendre « résistant ».

5. 9. *Enterococcus* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (voir note spécifique pour les glycopeptides et le linézolide).
Contrôle de qualité : *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

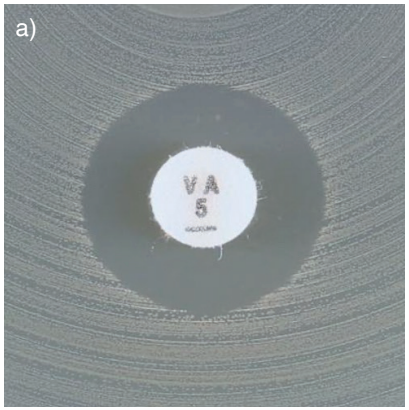
Liste standard	Liste complémentaire	
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Gentamicine Nitrofurantoïne Téicoplanine Vancomycine	Chloramphénicol (dépistage) Daptomycine Éravacycline Érythromycine Imipénème Lefamuline Lévofloxacine Moxifloxacine Linézolide	Norfloxacine (dépistage) Pipéracilline Quinupristine-dalfopristine (dépistage) ou pristinamycine Rifampicine Tigécycline Triméthoprime Triméthoprime-sulfaméthoxazole

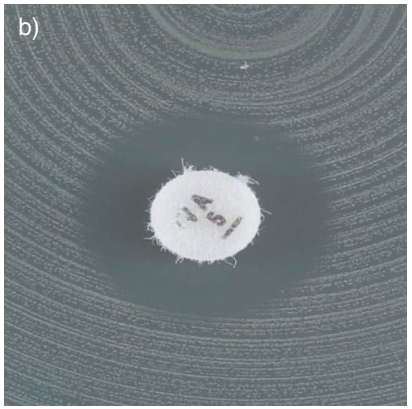
β-lactamines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Les souches d'entérocoques « résistantes » aux aminopénicillines doivent également être catégorisées « résistantes » aux uréidopénicillines et aux carbapénèmes. Toutes les espèces d'*Enterococcus* sont naturellement résistantes aux céphalosporines, à l'exception du ceftobiprole vis-à-vis de *E. faecalis*.								
Ampicilline (dépistage)	4[1]	4[1]		**2**	10[A]	10[A]		**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. Chez *E. faecalis* la résistance aux aminopénicillines est exceptionnelle (souches productrices de pénicillinases, jamais décrites en Europe) : vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. Chez *E. faecium*, la résistance aux aminopénicillines est fréquente (modifications de la PLP5 qui présente une affinité diminuée pour les β-lactamines). **2/B**. Chez *E. faecalis*, des souches sensibles aux aminopénicillines peuvent être résistantes à la pipéracilline et/ou à l'imipénème.
Amoxicilline	4[1]	4[1]			Note[A]	Note[A]		
Pipéracilline, *E. faecalis*	0,001[2]	16[2]		**30**	50[B]	18[B]		
Imipénème, *E. faecalis*	0,001[2]	4[2]		**10**	50[B]	21[B]		

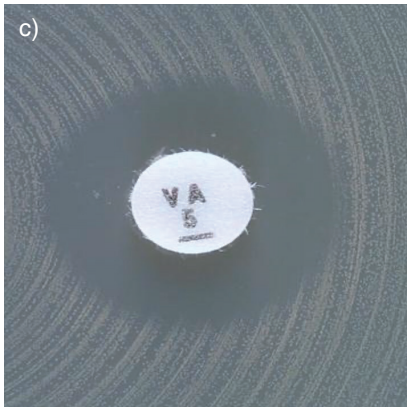
Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	12[A]	12[A]		**1/B**. Il n'y a pas de concentrations et diamètres critiques cliniques établis pour les entérocoques avec la moxifloxacine. Une CMI ≤ 1 mg/L (ECOFF) [ou un test de dépistage négatif avec le disque de norfloxacine] permet de distinguer les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **A**. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 12 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, la lévofloxacine doit être testée individuellement.
Lévofloxacine (infections urinaires)	4	4		**5**	15[A]	15[A]		
Moxifloxacine	Note[1]	Note[1]			Note[B]	Note[B]		

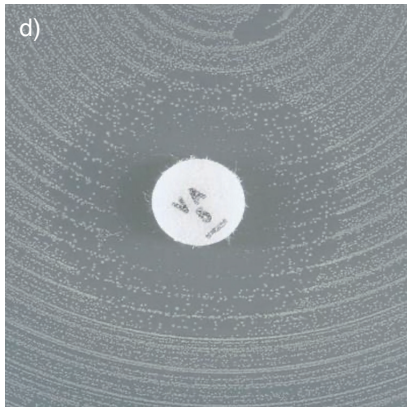
Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	**R >**	**ZIT**		**S ≥**	**R <**	**ZIT**	
Les entérocoques présentent une résistance de bas niveau aux aminosides. Cependant, l'association avec des inhibiteurs de la paroi bactérienne (pénicillines, glycopeptides) est synergique et bactéricide vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques et ne présentant pas une résistance de haut niveau aux aminosides. L'espèce *E. faecium* produit deux enzymes chromosomiques, AAC(6')-Ii et EfmM, abolissant la synergie entre pénicillines/glycopeptides et aminosides (sauf gentamicine).								
Amikacine	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. Les souches dont la CMI de la gentamicine est > 128 mg/L (ou dont le diamètre d'inhibition est < 8 mm) présentent un haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), et cette résistance est croisée avec l'amikacine et la tobramycine. Un commentaire peut préciser qu'il n'y a pas de synergie possible avec les pénicillines ou les glycopeptides. Les souches dont la CMI de la gentamicine est ≤ 128 mg/L (ou dont le diamètre d'inhibition est ≥ 8 mm) ne présentent pas de haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), mais le profil de résistance pour les autres aminosides peut cependant être différent. En l'absence de haut niveau de résistance à la gentamicine (résistance naturelle de bas niveau), un commentaire peut préciser qu'une synergie est attendue avec les pénicillines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques.
Gentamicine (détection de la résistance de haut niveau)	Note[1]	Note[1]		**30**	Note[A]	Note[A]		
Tobramycine	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		

Glycopeptides et lipoglycopeptides	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**	
Les espèces *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* présentent une résistance naturelle à la vancomycine (VanC). Le phénotype « résistant » à la téicoplanine et « sensible » à la vancomycine est impossible.								
Téicoplanine	2	2		**30**	16[A]	16[A]		**A.** Les souches ne doivent pas être rendues « sensibles » avant 24 h d'incubation. **B**. Les souches d'entérocoques sensibles à la vancomycine présentent des zones d'inhibition avec une bordure nette, sans colonie dans la zone. Examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Si la bordure de la zone d'inhibition est floue ou si des colonies sont présentes dans la zone, confirmer la résistance par PCR ou rendre « résistant », même si le diamètre est supérieur ou égal au diamètre critique (≥ 12 mm ou ≥ 15 mm en fonction de l'espèce considérée) [voir photos en fin de chapitre].
Vancomycine, *E. faecalis* et *E. faecium*	4	4		**5**	12[A,B]	12[A,B]		
Vancomycine, autres entérocoques, à l'exception de *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*	4	4		**5**	15[A,B]	15[A,B]		









Exemples de zones d'inhibition pour *Enterococcus* spp. et la vancomycine.
a) Diamètre supérieur ou égal au diamètre critique avec une bordure nette. Rendre « sensible ».
b-d) Bordure floue ou présence de colonies dans la zone d'inhibition. Confirmer la résistance par PCR ou rendre « résistant », même si le diamètre est supérieur ou égal au diamètre critique.

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	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**	
Les espèces *E. faecalis, E. gallinarum, E. casseliflavus* et *E. avium* sont naturellement résistantes aux lincosamides, aux streptogramines A et aux pleuromutilines (phénotype LS_AP) tandis que les espèces *E. faecium, E. durans* et *E. hirae* sont naturellement sensibles.								
[...]								**1/A**. La catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine. Ne pas rendre la quinupristine-dalfopristine sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de la pristinamycine. **2/B**. L'efficacité clinique de la léfamuline est insuffisante pour le traitement des infections à *E. faecalis*. Pour *E. faecium*, une CMI ≤ 0,5 mg/L (ECOFF) permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Pristinamycine	1[1]	1[1]			EP[A]	EP[A]		
Quinupristine-dalfopristine (dépistage), *E. faecium*	1[1]	1[1]		**15**	22[A]	22[A]		
Léfamuline	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		

Tétracyclines	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**	
Éravacycline	0,25	0,25			Note[A]	Note[A]		**1**. Les souches résistantes à la tigécycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **2**. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. **A**. Pour l'éravacycline, déterminer la CMI.
Tigécycline[1]	0,5[2]	0,5[2]		**15**	20	20		
[...]								

Divers	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**	
Chloramphénicol (dépistage)	Note[1]	Note[1]		**30**	Note[A]	Note[A]		**1/A.** Le chloramphénicol peut être utilisé comme marqueur pour le dépistage des résistances plasmidiques aux oxazolidinones (résistances de bas niveau). Si le test de dépistage est négatif (chloramphénicol : diamètre ≥ 18 mm ou CMI ≤ 8 mg/L), le résultat du linézolide peut être rendu après une incubation standard de 20 ± 4 h. Si le test de dépistage est positif (chloramphénicol : diamètre < 18 mm ou CMI > 8 mg/L) et que la souche apparaît sensible au linézolide après 20 ± 4 h d'incubation, prolonger l'incubation du linézolide à 44 ± 4 h peut permettre de détecter des résistances de bas niveau. **2.** Les souches résistantes à la daptomycine sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}). **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 7 pour les propositions de formulation des résultats). **5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **B**. Pour la daptomycine, déterminer la CMI. **C**. Pour le linézolide, examiner la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). La plupart des résistances chromosomiques (résistances de haut niveau généralement) sont aisément détectées après une incubation standard de 20 ± 4 h, mais la détection des résistances plasmidiques (résistances de bas niveau, principalement due aux gènes transférables *cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h, notamment en cas de résistance au chloramphénicol (voir note 1/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		
[...]								
Triméthoprime (cystites)	Note[4]	Note[4]		**5**	Note[D]	Note[D]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	Note[4]	Note[4]		**1,25-23,75**	Note[D]	Note[D]		

5. 10. *Streptococcus pneumoniae*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire	
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Clindamycine Érythromycine Fluoroquinolones Norfloxacine (dépistage)	Oxacilline (dépistage) Pénicilline G Pristinamycine Tétracycline (dépistage) Vancomycine ou téicoplanine	Autres β-lactamines Autres macrolides Chloramphénicol Doxycycline ou minocycline	Léfamuline Linézolide Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Dépistage de la résistance aux β-lactamines chez *S. pneumoniae*

Disque d'oxacilline à 1 µg Diamètre de la zone d'inhibition	Antibiotique	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 20 mm	β-lactamines pour lesquelles une catégorisation clinique est indiquée.	Rendre « sensible », quelle que soit l'indication clinique.
< 20 mm*	Pénicilline G (méningites et endocardites) [...].	Rendre « résistant ».
	Pénicilline G (hors méningites et hors endocardites).	Si le diamètre d'inhibition pour le disque de pénicilline G à 1 unité est ≥ 14 mm, rendre la pénicilline G « sensible à forte posologie » ; si le diamètre est < 14 mm, rendre la pénicilline G « résistant ».
	Autres β-lactamines.	Déterminer la CMI de l'antibiotique et interpréter en fonction des concentrations critiques.

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

Pénicillines[1]	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**	
Oxacilline (dépistage)[1]	NA	NA		**1 unité**	20[A]	20[A]		**1/A.** Le disque d'oxacilline chargé à 1 µg peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines (voir tableau complémentaire en page précédente). Si le test de dépistage est négatif (diamètre autour du disque d'oxacilline ≥ 20 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » aux β-lactamines listées dans les tableaux. Le test de dépistage avec le disque d'oxacilline ne peut pas apprécier le niveau de résistance à la pénicilline G ou aux autres β-lactamines et (à l'exception du disque de pénicilline G, voir note B) l'utilisation d'autres disques de β-lactamines ne permet pas de déterminer le niveau de résistance à ces β-lactamines. En conséquence, notamment en cas d'infection grave, d'échec clinique ou si le test de dépistage est positif (souche de sensibilité diminuée : diamètre autour du disque d'oxacilline < 20 mm), il y a lieu de déterminer la CMI d'au moins une des β-lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone). **2.** Les bandelettes à gradient de concentration sous-estiment la CMI de la pénicilline G pour *S. pneumoniae* (se référer au warning du site de l'EUCAST) [...]. **3**. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline : les souches catégorisées « sensibles à posologie standard » à l'ampicilline (CMI ≤ 0,5 mg/L) peuvent être catégorisées « sensibles à posologie standard » à l'amoxicilline ; pour les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » ou « résistantes » à l'ampicilline (CMI > 0,5 mg/L), il est nécessaire de déterminer la CMI de l'amoxicilline. **4.** Sensibilité de la pipéracilline déduite de la sensibilité de l'ampicilline dans les indications autres que les méningites et les endocardites. **B**. Le diamètre d'inhibition du disque de pénicilline G ne doit être lu et interprété que pour les souches dont le diamètre autour du disque d'oxacilline est < 20 mm (voir tableau complémentaire à la page précédente).
Pénicilline G	0,06[2]	1[2]		**1 unité**	Note[A,B]	Note[A,B]		
Pénicilline G (méningites et endocardites)	0,06[2]	0,06[2]			Note[A]	Note[A]		
[...]								
Ampicilline (dépistage)[3]	0,5	1			Note[A]	Note[A]		
Ampicilline (dépistage - méningites et endocardites)[3]	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline iv	1	2			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline iv (méningites et endocardites)	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline *per os*	0,5	1			Note[A]	Note[A]		
Pipéracilline[4]	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		

Céphalosporines[1]	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**	
Céfépime	1	2			Note[A]	Note[A]		**1/A.** Le disque d'oxacilline chargé à 1 µg peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines (voir tableau complémentaire ci-dessus).
Céfotaxime	0,5	2			Note[A]	Note[A]		
Céfotaxime (méningites et endocardites)	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		
Cefpodoxime	0,25	0,25			Note[A]	Note[A]		
Ceftaroline	0,25	0,25			Note[A]	Note[A]		
Ceftobiprole	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		
Ceftriaxone	0,5	2			Note[A]	Note[A]		
Ceftriaxone (méningites et endocardites)	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		
Céfuroxime iv	0,5	1			Note[A]	Note[A]		
Céfuroxime *per os*	0,25	0,25			Note[A]	Note[A]		

Carbapénèmes[1]	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**	
Ertapénème	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		**1/A.** Le disque d'oxacilline chargé à 1 µg peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines (voir tableau complémentaire ci-dessus). **2/B**. Le méropénème est le seul carbapénème recommandé dans le traitement des méningites. En cas d'utilisation pour le traitement d'une méningite, la CMI du méropénème doit être déterminée.
Imipénème	2	2			Note[A]	Note[A]		
Méropénème	2	2			Note[A]	Note[A]		
Méropénème (méningites)[2]	0,25	0,25			Note[A,B]	Note[A,B]		

Fluoroquinolones	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	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	10[A]	10[A]		**A.** Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 10 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la moxifloxacine et « sensibles à forte posologie » à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement et si la moxifloxacine est catégorisée « sensible » ou la lévofloxacine « sensible à forte posologie », il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants et d'échec clinique.
Lévofloxacine	0,001	2		**5**	50[A]	16[A]		
Moxifloxacine	0,5	0,5		**5**	22[A]	22[A]		

Aminosides	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	
L'effet bactéricide obtenu par l'association gentamicine / β-lactamine (ou glycopeptide) est modeste (effet synergique rarement observé) et inconstant sur *S. pneumoniae*, y compris sur les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. L'évaluation de la sensibilité des souches de *S. pneumoniae* à la gentamicine n'a pas d'utilité.								

Glycopeptides	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	
Téicoplanine[1]	2	2		**30**	17	17		**1**. Les souches résistantes aux glycopeptides n'ont pas encore été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Vancomycine[1]	2	2		**5**	16	16		

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	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	
Érythromycine	0,25[1]	0,25[1]		**15**	22[A]	22[A]		**1/A**. L'érythromycine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux macrolides. Si l'érythromycine est sensible (diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la clarithromycine, à la roxithromycine, à l'azithromycine et à la spiramycine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 22 mm ou CMI > 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « résistantes » à la clarithromycine, à la roxithromycine et à l'azithromycine [...]. **2**. Les souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine peuvent être catégorisées « résistantes » à la spiramycine (phénotype MLS_B constitutif). Pour les souches sensibles à la clindamycine, une résistance inductible peut être mise en évidence par une image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine (antibiogramme par diffusion), ou en comparant les CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide). Chez les streptocoques – contrairement aux staphylocoques –, si une résistance inductible est détectée, les souches doivent être rendues « résistantes » à la spiramycine et à la clindamycine (phénotype MLS_B inductible). En l'absence de résistance inductible, les souches peuvent être rendues « sensibles » à la clindamycine (et à la spiramycine). **3**. Les souches isolément résistantes à la clindamycine ou aux streptogramines [phénotype L ou LS_A] sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Roxithromycine	0,5[1]	0,5[1]			Note[A]	Note[A]		
Clarithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		
Azithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		
Clindamycine[2,3]	0,5	0,5		**2**	19	19		
Pristinamycine[3]	1	1		**15**	19	19		
Léfamuline	0,5	0,5		**5**	12	12		

Tétracyclines	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**	
Doxycycline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 25 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 25 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement.
Minocycline	0,5[1]	0,5[1]		**30**	24[A]	24[A]		
Tétracycline (dépistage)	1[1]	1[1]		**30**	25[A]	25[A]		

Divers	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**	
Chloramphénicol	Note[1]	Note[1]		**30**	Note[A]	Note[A]		**1/A.** L'efficacité clinique du chloramphénicol est incertaine. Une CMI ≤ 8 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 21 mm] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2**. Les souches résistantes au linézolide ou à la rifampicine sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **4**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Linézolide[2]	2	2		**10**	22	22		
Rifampicine[2,3]	0,125	0,125		**5**	22	22		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[4]	1	2		**1,25-23,75**	13	10		

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

Les streptocoques A, B, C, G sont répartis dans les groupes suivants :
Groupe A : *Streptococcus pyogenes,*
Groupe B : *Streptococcus agalactiae,*
Groupe C : *Streptococcus dysagalactiae* et *S. equi*,
Groupe G *: S. dysgalactiae* et *S. canis.*
(*S. dysgalactiae* inclut les sous-espèces *equisimilis* et *dysgalactiae, S. equi* inclut les sous-espèces *equi* et *zooepidemicus*).

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire	
Clindamycine Érythromycine Pénicilline G Tétracycline (dépistage)	Autres macrolides Dalbavancine ou oritavancine Daptomycine Doxycycline ou minocycline Fluoroquinolones Gentamicine Linézolide Nitrofurantoïne Norfloxacine (dépistage)	Pristinamycine Rifampicine Tédizolide Téicoplanine Tigécycline Triméthoprime Triméthoprime-sulfaméthoxazole Vancomycine

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	
Pénicilline G[1], *S. agalactiae*	0,125	0,125		**1 unité**	18	18		**1**. La résistance aux β-lactamines est exceptionnelle chez les streptocoques des groupes A, B, C, ou G. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **2/B** La sensibilité à l'amoxicilline et à la pipéracilline des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G [...]. **A**. Pour les streptocoques des groupes A, C ou G, l'utilisation du disque de pénicilline G permet uniquement la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 23 mm) : si le diamètre est < 23 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI.
Pénicilline G[1] **,** *S. pyogenes, S. dysgalactiae, S. equi* et *S. canis*	0,06	0,06		**1 unité**	23	Note[A]	<23[A]	
[...]								
Amoxicilline	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		
Pipéracilline	Note[2]	Note[2]			Note[B]	Note[B]		

Céphalosporines	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	
La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								

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

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	12[A]	12[A]		**A**. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 12 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la moxifloxacine et à la délafloxacine, et « sensibles à forte posologie » à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement et si la moxifloxacine ou la délafloxacine est catégorisée « sensible » ou la lévofloxacine « sensible à forte posologie », il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants et d'échec clinique. **B**. La méthode par diffusion n'a pas encore été développée pour la délafloxacine : déterminer la CMI.
Délafloxacine	0,03	0,03			Note[B]	Note[B]		
Lévofloxacine	0,001	2		**5**	50[A]	17[A]		
Moxifloxacine	0,5	0,5		**5**	19[A]	19[A]		

Aminosides	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	
Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une β-lactamine (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide.								
Gentamicine (détection de la résistance de haut niveau)	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. Pour les infections qui le nécessitent [...], déterminer la CMI. Les souches dont la CMI de la gentamicine est > 128 mg/L présentent un haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), et cette résistance est croisée avec l'amikacine et la tobramycine. Un commentaire peut préciser qu'il n'y a pas de synergie possible avec les β-lactamines ou les glycopeptides. Les souches dont la CMI de la gentamicine est ≤ 128 mg/L ne présentent pas de haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), mais le profil de résistance pour les autres aminosides peut cependant être différent. En l'absence de haut niveau de résistance à la gentamicine (résistance naturelle de bas niveau), un commentaire peut préciser qu'une synergie est attendue avec les β-lactamines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques.

Glycopeptides et lipoglycopeptides	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	
Dalbavancine[1]	0,125[2,3]	0,125[2]			Note[A,B]	Note[A]		**1**. Les souches résistantes aux glycopeptides sont exceptionnelles et les souches résistantes aux lipoglycopeptides n'ont pas encore été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **2**. Pour déterminer la CMI de la dalbavancine et de l'oritavancine par microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées. **3/B**. Les souches « sensibles » à la vancomycine peuvent être rendues « sensibles » à la dalbavancine et à l'oritavancine. **A**. Pour la dalbavancine et l'oritavancine, déterminer la CMI.
Oritavancine[1]	0,25[2,3]	0,25[2]			Note[A,B]	Note[A]		
Téicoplanine[1]	2	2		**30**	15	15		
Vancomycine[1]	2[3]	2		**5**	13[B]	13		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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	
Érythromycine	0,25[1]	0,25[1]		**15**	21[A]	21[A]		**1/A**. L'érythromycine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux macrolides. Si l'érythromycine est sensible (diamètre ≥ 21 mm ou CMI ≤ 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la clarithromycine, à la roxithromycine, à l'azithromycine et à la spiramycine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 21 mm ou CMI > 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées «résistantes» à la clarithromycine, à la roxithromycine et à l'azithromycine [...]. **2**. Les souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine peuvent être catégorisées « résistantes » à la spiramycine (phénotype MLS_B constitutif). Pour les souches sensibles à la clindamycine, une résistance inductible peut être mise en évidence par une image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine (antibiogramme par diffusion), ou en comparant les CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide). Chez les streptocoques – contrairement aux staphylocoques –, si une résistance inductible est détectée, les souches doivent être rendues « résistantes » à la spiramycine et à la clindamycine (phénotype MLS_B inductible). En l'absence de résistance inductible, les souches peuvent être rendues « sensibles » à la clindamycine (et à la spiramycine). **3**. Les souches isolément résistantes à la clindamycine ou aux streptogramines [phénotype L ou LS_A] sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Roxithromycine	0,5[1]	0,5[1]			Note[A]	Note[A]		
Clarithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		
Azithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		
Clindamycine[2,3]	0,5	0,5		**2**	17	17		
Pristinamycine[3]	1	1		**15**	22	22		

Tétracyclines	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	
Doxycycline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement. **2**. Les souches résistantes à la tigécycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
Minocycline	0,5[1]	0,5[1]		**30**	23[A]	23[A]		
Tétracycline (dépistage)	1[1]	1[1]		**30**	23[A]	23[A]		
Tigécycline[2]	0,125[3]	0,125[3]		**15**	19	19		

Divers	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	
Daptomycine[1,2]	1[3]	1[3]			Note[A]	Note[A]		**1**. Les souches résistantes à la daptomycine ou aux oxazolidinones sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **2**. Ne pas rendre la daptomycine pour les souches d'infections respiratoires. **3**. Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca^{2+} (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca^{2+}). **4/B**. Les souches sensibles au linézolide sont sensibles au tédizolide. **5**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **6/C**. L'activité du triméthoprime sur les streptocoques des groupes A, B, C ou G est incertaine et l'antibiogramme n'est pas prédictible de l'efficacité clinique. Une CMI ≤ 2 mg/L (ECOFF) 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 7 pour les propositions de formulation des résultats). **7**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **A**. Pour la daptomycine, déterminer la CMI.
Linézolide[1]	2[4]	2		**10**	19[B]	19		
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		**100**	15	15		
Rifampicine[5]	0,25	0,25		**5**	21	21		
Tédizolide[1]	0,5[4]	0,5		**2**	18[B]	18		
Triméthoprime (cystites)	Note[6]	Note[6]		**5**	Note[C]	Note[C]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[7]	1	2		**1,25-23,75**	18	15		

5. 12. Autres streptocoques

Les principales espèces du groupe « autres streptocoques » sont réparties de la façon suivante :
- **Groupe « *S. anginosus* » :** *S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius,*
- **Groupe « *S. mitis* » :** *S. australis, S. cristatus, S. infantis, S. mitis, S. massiliensis, S. oligofermentans, S. oralis, S. peroris, S. pseudopneumoniae, S. sinensis,*
- **Groupe « *S. sanguinis* » :** *S. sanguinis, S. parasanguinis, S. gordonii,*
- **Groupe « *S. bovis* » :** *S. equinus, S. gallolyticus* (anciennement *S. bovis*), *S. infantarius, S. lutetiensis, S. pasteurianus,*
- **Groupe « *S. salivarius* » :** *S. salivarius, S. vestibularis, S. thermophilus,*
- **Groupe « *S. mutans* » :** *S. mutans, S. sobrinus.*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Clindamycine Érythromycine Pénicilline G Pristinamycine Tétracycline (dépistage)	Autres β-lactamines [...] Dalbavancine ou oritavancine Éravacycline Fluoroquinolones Gentamicine Linézolide Minocycline Rifampicine Tédizolide Téicoplanine Triméthoprime-sulfaméthoxazole Vancomycine

Pénicillines[1]	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**	
Pénicilline G (dépistage)	0,25[1]	0,25[1]		**1 unité**	21[A]	21[A]		**1/A**. La pénicilline G peut être utilisée pour le dépistage des souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines. Hors infection grave, si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 21 mm ou CMI ≤ 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » aux β-lactamines listées dans les tableaux. En cas d'infection grave, d'échec clinique ou si le test de dépistage est positif (diamètre < 21 mm ou CMI > 0,25 mg/L), déterminer la CMI d'au moins une β-lactamine dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique [...]. **2/B**. 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.
[...]								
Ampicilline (dépistage)	0,5[2]	2[2]			Note[A,B]	Note[A,B]		
Amoxicilline	0,5	2			Note[A]	Note[A]		
Pipéracilline	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		

Céphalosporines[1]	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**	
La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								
Céfépime	0,5	0,5		**30**	25[A]	25[A]		**1/A**. La pénicilline G (disque chargé à 1 unité ou CMI) peut être utilisée pour le dépistage des souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines (voir note 1/A pour la pénicilline G).
Céfotaxime	0,5	0,5		**5**	23[A]	23[A]		
Ceftriaxone	0,5	0,5		**30**	27[A]	27[A]		
Céfuroxime iv	0,5	0,5		**30**	26[A]	26[A]		

Carbapénèmes[1]	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	
La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								
Ertapénème	0,5	0,5			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La pénicilline G (disque chargé à 1 unité ou CMI) peut être utilisée pour le dépistage des souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines (voir note 1/A pour la pénicilline G).
Imipénème	2	2			Note[A]	Note[A]		
Méropénème	2	2			Note[A]	Note[A]		

Fluoroquinolones	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	
Délafloxacine, groupe *S. anginosus*	0,03	0,03			Note[A]	Note[A]		**1/B**. Pour la moxifloxacine, une CMI ≤ 0,5 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 21 mm] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **A**. Pour la délafloxacine, déterminer la CMI.
Moxifloxacine	Note[1]	Note[1]		**5**	Note[B]	Note[B]		

Aminosides	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	
Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une β-lactamine (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide.								
Gentamicine (détection de la résistance de haut niveau)	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. Pour les infections qui le nécessitent (endocardites par exemple), déterminer la CMI. Les souches dont la CMI de la gentamicine est > 128 mg/L présentent un haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), et cette résistance est croisée avec l'amikacine et la tobramycine. Un commentaire peut préciser qu'il n'y a pas de synergie possible avec les β-lactamines ou les glycopeptides. Les souches dont la CMI de la gentamicine est ≤ 128 mg/L ne présentent pas de haut niveau de résistance à la gentamicine (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats), mais le profil de résistance pour les autres aminosides peut cependant être différent. En l'absence de haut niveau de résistance à la gentamicine (résistance naturelle de bas niveau), un commentaire peut préciser qu'une synergie est attendue avec les β-lactamines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques.

Glycopeptides	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	
Dalbavancine[1], groupe *S. anginosus*	0,125[2,3]	0,125[2]			Note[A,B]	Note[A]		**1**. Les souches résistantes aux glycopeptides sont exceptionnelles et les souches résistantes aux lipoglycopeptides n'ont pas encore été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **2**. Pour déterminer la CMI de la dalbavancine et de l'oritavancine par microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées. **3/B**. Les souches « sensibles » à la vancomycine peuvent être rendues « sensibles » à la dalbavancine et à l'oritavancine. **A**. Pour la dalbavancine et l'oritavancine, déterminer la CMI.
Oritavancine[1], groupe *S. anginosus*	0,25[2,3]	0,25[2]			Note[A,B]	Note[A]		
Téicoplanine[1]	2	2		**30**	16	16		
Vancomycine[1]	2[3]	2		**5**	15[B]	15		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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	
Érythromycine	0,25[1]	0,25[1]		**15**	22[A]	22[A]		**1/A**. L'érythromycine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux macrolides. Si l'érythromycine est sensible (diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la clarithromycine, à la roxithromycine, à l'azithromycine et à la spiramycine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 22 mm ou CMI > 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « résistantes » à la clarithromycine, à la roxithromycine et à l'azithromycine [...]. **2**. Les souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine peuvent être catégorisées « résistantes » à la spiramycine (phénotype MLS_B constitutif). Pour les souches sensibles à la clindamycine, une résistance inductible peut être mise en évidence par une image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine (antibiogramme par diffusion), ou en comparant les CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide). Chez les streptocoques – contrairement aux staphylocoques –, si une résistance inductible est détectée, les souches doivent être rendues « résistantes » à la spiramycine et à la clindamycine (phénotype MLS_B inductible). En l'absence de résistance inductible, les souches peuvent être rendues « sensibles » à la clindamycine (et à la spiramycine). **3**. Les souches isolément résistantes à la clindamycine ou aux streptogramines [phénotype L ou LS_A] sont rares (<5 %). Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Roxithromycine	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Clarithromycine	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Azithromycine	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Clindamycine[2,3]	0,5	0,5		**2**	19	19		
Pristinamycine[3]	1	1		**15**	22	22		

Tétracyclines	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	
Doxycycline	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm ou CMI > 1 mg/L), la minocycline doit être testée individuellement. **B**. Pour l'éravacycline, déterminer la CMI.
Éravacycline	0,125	0,125			Note[B]	Note[B]		
Minocycline	0,5[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		
Tétracycline (dépistage)	1[1]	1[1]		**30**	23[A]	23[A]		

Divers	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	
Rifampicine[1]	0,25	0,25		**5**	21	21		**1**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2**. Les souches résistantes aux linézolide n'ont pas encore été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **A**. L'utilisation du disque de linézolide ne permet que la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 22 mm) : si le diamètre est < 22 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI.
Linézolide[2]	2	2		**2**	22	Note[A]	<22[A]	
Tédizolide, groupe *S. anginosus*	0,5	0,5		**2**	18	18		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[3]	1	2		**1,25-23,75**	19	16		

5. 13. *Listeria monocytogenes*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline (dépistage) Méropénème Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Érythromycine Gentamicine Pénicilline G

Antibiotiques	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	
Pénicilline G[1]	1	1		**1 unité**	13	13		**1**. Les concentrations critiques de la pénicilline G ne sont applicables qu'en dehors des méningites. **2**. Les souches résistantes aux aminopénicillines n'ont pas été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3/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.
Ampicilline (dépistage)[2]	1[3]	1[3]		**2**	16[A]	16[A]		
Méropèneme	0,25	0,25		**10**	26	26		
Érythromycine	1	1		**15**	25	25		**4/B**. Pour la gentamicine, une CMI ≤ 2 mg/L (TECOFF) permet de distinguer les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Gentamicine	Note[4]	Note[4]			Note[B]	Note[B]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	0,06	0,06		**1,25-23,75**	29	29		

5. 14. *Corynebacterium* spp. (à l'exception de *C. diphtheriae* complex)

Ces valeurs critiques sont également applicables aux espèces des genres suivants : *Arthrobacter* spp., *Brevibacterium* spp., *Microbacterium* spp., *Cellulomonas* spp., *Rothia* spp., *Turicella* spp., *Dermabacter* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides) [44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1, notamment pour les espèces lipophiles]. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1).
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ciprofloxacine Clindamycine Pénicilline G Tétracycline (dépistage) Triméthoprime-sulfaméthoxazole Vancomycine	Amoxicilline Linézolide Moxifloxacine Rifampicine

Antibiotiques	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	
Pénicilline G[1]	0,001	1		**1 unité**	50	12		**1/A**. Les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » à la pénicilline G peuvent être rendues « sensibles à posologie standard » à l'amoxicilline. Pour les souches « résistantes » à la pénicilline G, la sensibilité de l'amoxicilline peut être évaluée par détermination de la CMI, en interprétant les résultats en fonction des concentrations critiques PK/PD. **2**. Une résistance inductible à la clindamycine peut être observée chez les corynébactéries. Elle peut être mise en évidence sur l'antibiogramme par une image d'antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine (D-test), mais son impact clinique n'est pas connu. **3**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **4**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 24 mm ou CMI ≤ 2 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. **5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Amoxicilline	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Ciprofloxacine	0,001	1		**5**	50	25		
Moxifloxacine	0,5	0,5		**5**	25	25		
Clindamycine[2]	0,5	0,5		**2**	20	20		
Linézolide	2	2		**10**	25	25		
Rifampicine[3]	0,06	0,06		**5**	30	30		
Tétracycline (dépistage)[4]	2	2		**30**	24	24		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	1	2		**1,25-23,75**	19	16		
Vancomycine	2	2		**5**	17	17		

5. 15. *Corynebacterium diphtheriae* complex

C. diphtheriae complex inclut les principales espèces suivantes : *C. diphtheriae, C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*. Pour les autres corynébactéries, utiliser les valeurs critiques présentées au chapitre *Corynebacterium* spp.

Les corynébactéries du complexe diphtheriae sont des agents pathogènes du groupe de risque 2. Ces bactéries peuvent être porteuses du gène *tox* codant la toxine diphtérique, et des infections acquises au laboratoire ont été décrites. La manipulation des cultures, la réalisation et la lecture de l'antibiogramme doivent se faire obligatoirement sous un poste de sécurité microbiologique de type 2, dans le respect des bonnes pratiques d'hygiène et de sécurité biologique (blouse, port de gants, hygiène des mains, décontamination des surfaces...).
L'isolement d'une corynébactérie du complexe *diphtheriae* doit faire l'objet d'un envoi au CNR pour confirmation de l'identification et recherche du gène *tox*.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).
Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL.
Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1).
Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.

Méthode par diffusion en milieu gélosé.
Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).
Inoculum : 0,5 McFarland.
Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1).

Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).

Liste standard		Liste complémentaire	
Pénicilline G Amoxicilline Érythromycine	Clindamycine Tétracycline (dépistage)	Céfotaxime Méropénème Ciprofloxacine Doxycycline	Linézolide Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Antibiotiques	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	
Pénicilline G	0,001	1		**1 unité**	50	12		**1/A**. Les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » à la pénicilline G peuvent être rendues « sensibles à posologie standard » à l'amoxicilline et au méropénème, et « sensibles à forte posologie » au céfotaxime. Si les souches sont « résistantes » à la pénicilline G, les autres β-lactamines doivent être testées individuellement.
Amoxicilline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		
Céfotaxime	0,001[1]	2[1]		**5**	50[A]	15[A]		
Méropenème	0,25[1]	0,25[1]		**10**	24[A]	24[A]		
Ciprofloxacine	0,001	0,5		**5**	50	24		
Érythromycine	0,06	0,06		**15**	24	24		**2**. Les souches sauvages de *C. ulcerans* sont moins sensibles à la clindamycine que celles de l'espèce *C. diphtheriae*.
Clindamycine[2], *C. diphtheriae*	0,5	0,5		**2**	15	15		
Doxycycline	0,5[3]	0,5[3]			Note[B]	Note[B]		**3/B**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances à la doxycycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 24 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 24 mm ou CMI > 1 mg/L), la doxycycline doit être testée individuellement.
Tétracycline (dépistage)	1	1		**30**	24	24		
Linézolide	2	2		**10**	25	25		**4**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Rifampicine[4]	0,06	0,06		**5**	24	24		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	0,5	0,5		**1,25-23,75**	23	23		

5. 16. *Bacillus* spp. (à l'exception de *B. anthracis*)

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

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Pour les antibiotiques non concernés par cette souche, voir chapitre 1.3 contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire
Norfloxacine (dépistage) Ciprofloxacine ou lévofloxacine Clindamycine	Imipénème ou méropénème Linézolide Vancomycine	Érythromycine

Antibiotiques	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	
Imipénème	0,5	0,5		**10**	30	30		
Méropenème	0,25	0,25		**10**	25	25		
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	21[A]	21[A]		**A**. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 21 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles à forte posologie » à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement.
Ciprofloxacine	0,001	0,5		**5**	50[A]	23[A]		
Lévofloxacine	0,001	1		**5**	50[A]	23[A]		
Érythromycine	0,5	0,5		**15**	24	24		
Clindamycine	1	1		**2**	17	17		
Linézolide	2	2		**10**	22	22		
Vancomycine	2	2[1]		**5**	10	Note[B]	<10[B]	**1/B**. Pour la vancomycine, l'utilisation du disque ou des bandelettes à gradient de concentration permet uniquement la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 10 mm ou CMI ≤ 2 mg/L) : si le diamètre est < 10 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide de préférence) ; si le test est réalisé par bandelette à gradient de concentration et que la CMI est > 2 mg/L, déterminer la CMI par microdilution en milieu liquide.

5. 17. *Aerococcus* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1)[1].	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (24 h pour les glycopeptides) [44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1]. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible. [1] Pour les fluoroquinolones, la méthode par dilution en milieu gélosé peut donner une lecture plus nette du premier point d'inhibition que la méthode de référence par microdilution en milieu liquide.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1).
Contrôle de qualité : *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire
Ampicilline (dépistage) Ciprofloxacine ou lévofloxacine Norfloxacine (dépistage)	Pénicilline G Vancomycine	Méropénème Nitrofurantoïne Rifampicine

Antibiotiques	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	
Pénicilline G	0,125	0,125		**1 unité**	21	21		**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.
Ampicilline (dépistage)	0,25[1]	0,25[1]		**2**	26[A]	26[A]		
Amoxicilline	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		
Méropénème	0,25	0,25		**10**	31	31		
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		**10**	17[B]	17[B]		**2/C**. La sensibilité de la lévofloxacine peut être déduite de la sensibilité de la ciprofloxacine. **B**. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 17 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif, les autres fluoroquinolones doivent être testées individuellement.
Ciprofloxacine (cystites)	2	2		**5**	21[B]	21[B]		
Lévofloxacine (cystites)	2[2]	2[2]		**5**	Note[B,C]	Note[B,C]		
Nitrofurantoïne (cystites)	16	16		**100**	16	16		**3**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Rifampicine[3]	0,125	0,125		**5**	25	25		
Vancomycine	1	1		**5**	16	16		

5. 18. *Haemophilus* spp.

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

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Haemophilus influenzae* ATCC 49766.	

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide nalidixique (dépistage)	Pénicilline G (dépistage)	Autres β-lactamines (notamment méropénème)	Doxycycline ou minocycline
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline	Tétracycline (dépistage)		Fluoroquinolones
Amoxicilline - acide clavulanique	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Chloramphénicol	Rifampicine
Céfotaxime ou ceftriaxone			

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

Pénicilline G disque à 1 unité Diamètres de la zone d'inhibition	β-lactamase	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 12 mm (exclut tout mécanisme de résistance aux β-lactamines) En cas de méningite ou d'endocardite, déterminer la CMI des β-lactamines d'intérêt.	Ne pas tester	Les β-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées peuvent être rendues «sensibles à posologie standard, à l'exception de l'amoxicilline *per os*, de l'amoxicilline-acide clavulanique *per os* et du céfuroxime *per os* qui doivent être rendus « sensibles à forte posologie ».
< 12 mm (détection d'un mécanisme de résistance aux β-lactamines : β-lactamase ou mutation PLP3) En cas de méningite ou d'endocardite, déterminer la CMI des β-lactamines d'intérêt.	β-lactamase négative (mutation PLP3)	Déterminer la CMI des β-lactamines d'intérêt, et répondre en fonction des concentrations critiques.
	β-lactamase positive (avec ou sans mutation PLP3)	Pour l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline, rendre résistant.
		Autres β-lactamines : - **souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique (≥ 15 mm)** [mécanisme de résistance : production de β-lactamase uniquement] : les β-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées peuvent être rendues « sensibles à posologie standard », à l'exception de l'amoxicilline-acide clavulanique *per os* et du céfuroxime *per os* qui doivent être rendus « sensibles à forte posologie ». - **souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique (< 15 mm)** [mécanisme de résistance : production de β-lactamase et mutation PLP3] : déterminer la CMI des β-lactamines d'intérêt, et répondre en fonction des concentrations critiques.

Pénicillines et céphalosporines[1]	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	
Pénicilline G (dépistage)[1]	NA	NA		**1 unité**	12[A,B]	12[A,B]		**1/A**. Le disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines chez *Haemophilus influenzae* (voir tableau complémentaire ci-dessus). Rappel, en cas de méningite ou d'endocardite, déterminer la CMI (ne pas rendre les résultats sur la base des disques). **2**. La détection de la production de β-lactamase peut être réalisée par un test chromogénique. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » aux pénicillines (sans inhibiteurs de β-lactamase). **3**. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline. **4**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **6**. La posologie du ceftolozane-tazobactam à utiliser dépend de l'indication du traitement (voir Annexe 9). **7/E**. Les ZIT ne sont pertinentes que si le test de dépistage est positif (diamètre < 12 mm pour la pénicilline G). **B**. Pour les β-lactamines, si une croissance est observée autour du disque au sein d'une zone d'inhibition nette par ailleurs, ignorer cette croissance et lire le diamètre au niveau de la bordure externe (voir photos en fin de chapitre). **C**. La catégorisation de l'amoxicilline iv peut être déduite de celle de l'ampicilline. **D**. Les souches sensibles à l'ampicilline peuvent être rendues « sensibles à forte posologie » à l'amoxicilline *per os*. Les souches résistantes à l'ampicilline peuvent être rendues résistantes à l'amoxicilline *per os*. [...]
Ampicilline (dépistage)[2,3]	1	1		**2**	18[A,B]	18[A,B]		
Amoxicilline iv[2]	2	2			Note[A,C]	Note[A,C]		
Amoxicilline *per os*[2]	0,001	2			Note[A,D]	Note[A,D]		
Amoxicilline-acide clavulanique iv	2[4]	2[4]		**2-1**	15[A,B]	15[A,B]		
Amoxicilline-acide clavulanique *per os*	0,001[4]	2[4]		**2-1**	50[A,B]	15[A,B]		
Pipéracilline-tazobactam	0,25[5]	0,25[5]		**30-6**	27[A,B]	27[A,B]	26-28[E]	
Céfépime	0,25	0,25		**30**	28[A,B]	28[A,B]	28-33[E]	
Céfixime	0,125	0,125		**5**	26[A,B]	26[A,B]		
Céfotaxime	0,125	0,125		**5**	27[A,B]	27[A,B]	25-27[E]	
Cefpodoxime	0,25	0,25		**10**	26[A,B]	26[A,B]	26-29[E]	
Ceftaroline	0,03	0,03			Note[A]	Note[A]		
Ceftolozane-tazobactam (pneumonies)[6]	0,5[5]	0,5[5]		**30-10**	23[A,B]	23[A,B]	22-23[E]	
Ceftriaxone	0,125	0,125		**30**	32[A,B]	32[A,B]	31-33[E]	
Céfuroxime iv	1	2	2[7]	**30**	27[A,B]	25[A,B]	25-27[E]	
Céfuroxime *per os*	0,001	1		**30**	50[A,B]	27[A,B]	25-27[E]	

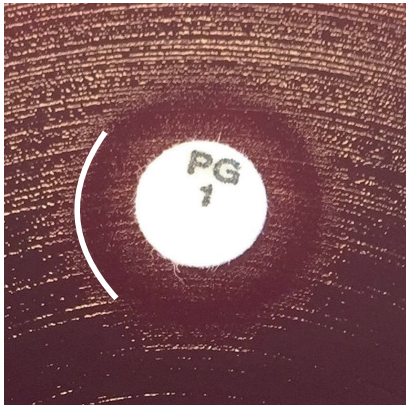
Carbapénèmes[1]	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Ertapénème	0,5	0,5		**10**	23[A,B]	23[A,B]		**1/A**. Le disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines chez *Haemophilus influenzae* (voir tableau complémentaire ci-dessus). Rappel, en cas de méningite ou d'endocardite, déterminer la CMI (ne pas rendre les résultats sur la base des disques). **2**. Le méropénème est le carbapénème de choix pour le traitement des méningites. **B**. Pour les β-lactamines, si une croissance est observée autour du disque au sein d'une zone d'inhibition nette par ailleurs, ignorer cette croissance et lire le diamètre au niveau de la bordure externe (voir photos en fin de chapitre). **C**. Les ZIT ne sont pertinentes que si le test de dépistage est positif (diamètre < 12 mm pour la pénicilline G). Dans ce cas, l'utilisation du disque d'imipénème permet uniquement la détection des souches sensibles : si le diamètre est < 20 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI.
Imipénème	2	2		**10**	20[A,B]	Note[A,B,C]	< 20[C]	
Méropénème	2	2		**10**	20[A,B]	20[A,B]		
Méropénème (méningites)[2]	0,25	0,25			Note[A]	Note[A]		

Fluoroquinolones	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	
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA		**30**	23[A]	23[A]		**A**. Le disque d'acide nalidixique peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la ciprofloxacine, à la lévofloxacine, à la moxifloxacine et à l'ofloxacine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm), les fluoroquinolones doivent être testées individuellement. **B**. Pour évaluer la sensibilité de la ciprofloxacine en cas de méningite, déterminer la CMI.
Ciprofloxacine	0,03	0,03		**5**	32[A,B]	32[A,B]		
Lévofloxacine	0,06	0,06		**5**	30[A]	30[A]		
Moxifloxacine	0,125	0,125		**5**	28[A]	28[A]		
Ofloxacine	0,06	0,06		**5**	30[A]	30[A]		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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	
La corrélation entre les CMI des macrolides et l'efficacité clinique est faible pour *H. influenzae*.								

Tétracyclines	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	
Doxycycline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 25 mm ou CMI ≤ 2 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 25 mm ou CMI > 2 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement.
Minocycline	1[1]	1[1]		**30**	24[A]	24[A]		
Tétracycline (dépistage)	2[1]	2[1]		**30**	25[A]	25[A]		

Divers	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	
Chloramphénicol	2	2		**30**	28	28		**1.** Pour les souches sensibles, et à l'exception d'une utilisation en prophylaxie, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **2**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Rifampicine[1]	1	1		**5**	18	18		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[2]	0,5	1		**1,25-23,75**	23	20		



Exemples de zones d'inhibition pour *Haemophilus* spp. et les β-lactamines.
Une croissance est observée autour d'un disque de β-lactamine au sein d'une zone d'inhibition nette par ailleurs : ignorer cette croissance et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.

5. 19. *Neisseria gonorrhoeae*

Détermination de la CMI (suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées). Milieu de culture : gélose chocolat PolyViteX®. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Les diamètres critiques n'ont pas encore été établis pour *Neisseria gonorrhoeae* : utiliser une méthode permettant de déterminer les CMI.
Contrôle de qualité : EP.	

Liste standard	Liste complémentaire
Azithromycine Ceftriaxone Ciprofloxacine	Céfixime Gentamicine Ofloxacine Tétracycline (dépistage)

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT	
Céfixime[1]	0,125	0,125		**1**. Les souches résistantes au céfixime ou à la ceftriaxone sont très rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Ceftriaxone[1]	0,125	0,125		
Azithromycine	Note[2]	Note[2]		**2**. Pour l'azithromycine et la gentamicine, l'ECOFF permet de distinguer les souches sauvages (CMI ≤ 1 mg/L pour l'azithromycine et CMI ≤ 16 mg/L pour la gentamicine) de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **3**. Les concentrations critiques n'ont pas encore été établies pour la doxycycline, mais si la CMI de la tétracycline est ≤ 0,5 mg/L, les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline.
Ciprofloxacine	0,03	0,06		
Ofloxacine	0,125	0,25		
Gentamicine [...]	Note[2]	Note[2]		
Tétracycline (dépistage)[3]	0,5	0,5		

5. 20. *Neisseria meningitidis*

Détermination de la CMI (suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées). Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Les diamètres critiques n'ont pas encore été établis pour *Neisseria meningitidis* : utiliser une méthode permettant de déterminer les CMI.
Contrôle de qualité : EP.	

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

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT	
Pénicilline G[1]	0,25	0,25		**1**. Les souches résistantes à haut niveau aux pénicillines par production de β-lactamase sont extrêmement rares. La détection de la production de β-lactamase peut être détectée par une technique chromogénique. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » à la pénicilline G et aux aminopénicillines. **2**. Les souches résistantes aux céphalosporines de 3e génération sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Amoxicilline[1]	0,125	1		
Amoxicilline (méningites)[1]	0,125	0,125		
Céfotaxime[2]	0,125	0,125		
Ceftriaxone[2]	0,125	0,125		
Chloramphénicol	2	2		**3**. Pour les souches sensibles, et à l'exception d'une utilisation en prophylaxie, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Ciprofloxacine	0,016	0,016		
Rifampicine[3]	0,25	0,25		

5. 21. *Moraxella catarrhalis*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Haemophilus influenzae* ATCC 49766.	

Liste standard	Liste complémentaire
Amoxicilline-acide clavulanique Érythromycine Tétracycline (dépistage) Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Acide nalidixique (dépistage) Autres β-lactamines Autres macrolides Fluoroquinolones Doxycycline ou minocycline

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	
Amoxicilline	Note[1]	Note[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La très grande majorité (≈ 99 %) des souches de *M. catarrhalis* produisent une β-lactamase. La détection de la production de β-lactamase peut être détectée par une technique chromogénique, mais sa production à bas niveau peut entrainer des résultats faiblement positifs. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » aux pénicillines (sans inhibiteurs de β-lactamase). Les souches non productrices de β-lactamase, sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, doivent être catégorisées « sensibles » aux pénicilines. **2**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **3/B**. La sensibilité de la pipéracilline-tazobactam peut être déduite de celle de l'amoxicilline-acide clavulanique.
Amoxicilline-acide clavulanique	1[2]	1[2]		**2-1**	19	19		
Pipéracilline-tazobactam	Note[3]	Note[3]			Note[B]	Note[B]		

Céphalosporines	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	
Céfépime	4	4		**30**	20	20		
Céfixime	0,5	0,5		**5**	21	21		
Céfotaxime	1	2		**5**	20	17		
Cefpodoxime	EP	EP			EP	EP		
Ceftriaxone	1	2		**30**	24	21		
Céfuroxime iv	4	8		**30**	21	18		
Céfuroxime *per os*	0,001	4		**30**	50	21		

Carbapénèmes[1]	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	
Ertapénème	0,5	0,5		**10**	29	29		**1**. Les souches résistantes aux carbapénèmes sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Imipénème	2	2		**10**	29	29		
Méropénème	2	2		**10**	33	33		

Fluoroquinolones	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	
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA		**30**	23[A]	23[A]		**A.** Le disque d'acide nalidixique peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la ciprofloxacine, à la lévofloxacine, à la moxifloxacine et à l'ofloxacine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm), les fluoroquinolones doivent être testées individuellement.
Ciprofloxacine	0,125	0,125		**5**	31[A]	31[A]		
Lévofloxacine	0,125	0,125		**5**	29[A]	29[A]		
Moxifloxacine	0,25	0,25		**5**	26[A]	26[A]		
Ofloxacine	0,25	0,25		**5**	28[A]	28[A]		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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	
Érythromycine	0,25[1]	0,25[1]		**15**	23[A]	23[A]		**1/A**. L'érythromycine peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux macrolides. Si l'érythromycine est sensible (diamètre ≥ 23 mm ou CMI ≤ 0,25 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à l'azithromycine, à la clarithromycine et à la roxithromycine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm ou CMI > 0,25 mg/L), les autres macrolides doivent être testés individuellement.
Roxithromycine	0,5[1]	0,5[1]			Note[A]	Note[A]		
Clarithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		
Azithromycine	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		

Tétracyclines	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	
Doxycycline	1[1]	1[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 26 mm ou CMI ≤ 2 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 26 mm ou CMI > 2 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement.
Minocycline	1[1]	1[1]		**30**	25[A]	25[A]		
Tétracycline (dépistage)	2[1]	2[1]		**30**	26[A]	26[A]		

Divers	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	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[1]	0,5	1		**1,25-23,75**	18	15		**1**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

5. 22. *Pasteurella* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire
Acide nalidixique (dépistage) Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique	Pénicilline G Tétracycline (dépistage) Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Céfotaxime Doxycycline Fluoroquinolones

Antibiotiques	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	
Pénicilline G[1]	0,5	0,5		**1 unité**	17	17		**1.** La détection de la production de β-lactamase peut être détectée par une technique chromogénique. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » à la pénicilline G et aux aminopénicillines (sans inhibiteurs de β-lactamase). **2/A**. Sensibilité déduite de celle de la pénicilline G. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline. **3.** La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.
Ampicilline (dépistage)[1]	1[2]	1[2]			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline[1]	1[2]	1[2]			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline-acide clavulanique	1[3]	1[3]		**2-1**	15	15		
Céfotaxime	0,03	0,03		**5**	26	26		
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA		**30**	23[B]	23[B]		**B**. Le disque d'acide nalidixique peut être utilisé pour le dépistage des résistances aux fluoroquinolones. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 23 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 23 mm), les fluoroquinolones doivent être testées individuellement.
Ciprofloxacine	0,06	0,06		**5**	27[B]	27[B]		
Lévofloxacine	0,06	0,06		**5**	27[B]	27[B]		
Tétracycline (dépistage)	NA	NA		**30**	24[C]	24[C]		**C**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage de la résistance à la doxycycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 24 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 24 mm), la doxycycline doit être testée individuellement.
Doxycycline	1	1			Note[C]	Note[C]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[4]	0,25	0,25		**1,25-23,75**	23	23		**4**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

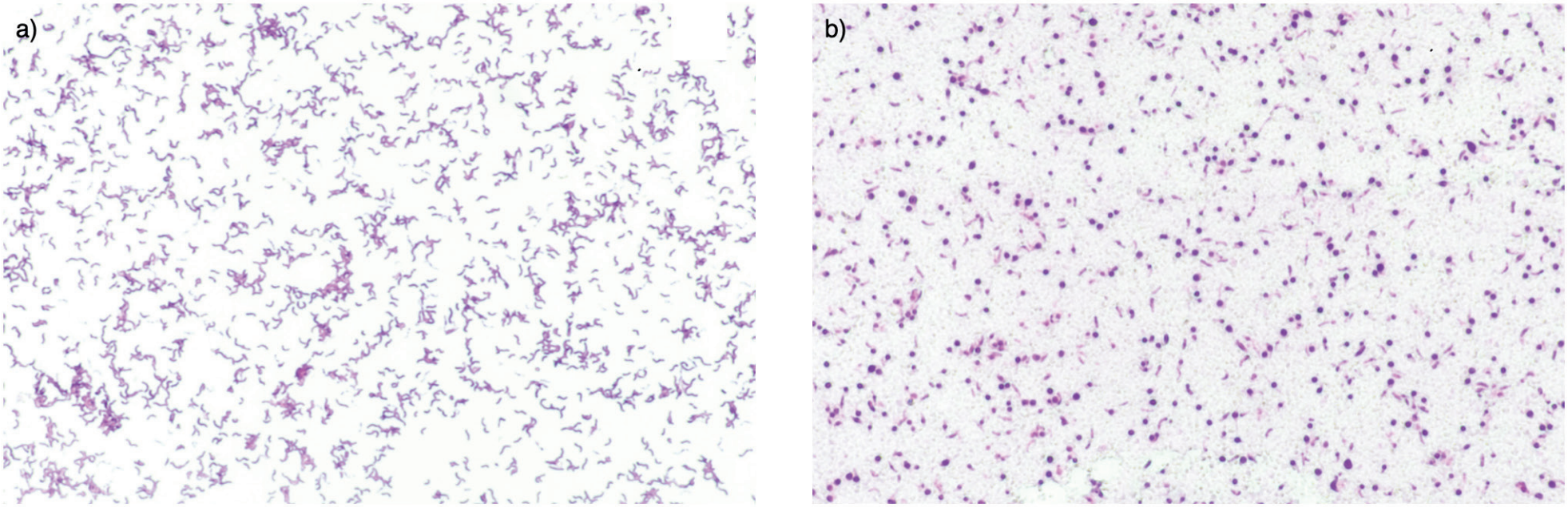
5. 23. *Helicobacter pylori*

Détermination de la CMI. Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton + 10 % de sang défibriné de cheval (ou de mouton) ; à défaut, gélose Schaedler + 5 % de sang défibriné de mouton + Vitamine K (10 mg/L) + hémine (10 mg/L) ; à défaut, gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 3 McFarland. Vérifier l'absence de formes coccoïdes (voir photos page suivante) et ensemencer par inondation sous poste de sécurité microbiologique. Incubation : microaérobiose, 35 ± 2 °C (croissance optimale à 36 ± 1 °C), 44 ± 4 h (68 ± 4 h si croissance insuffisante à J2).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** La méthode par diffusion en milieu gélosé avec disques d'antibiotiques n'est pas adaptée pour *Helicobacter pylori* : utiliser une méthode permettant de déterminer les CMI.
Contrôle de qualité : *Helicobacter pylori* CCUG 17874.	

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine Lévofloxacine	Rifampicine (dépistage) Tétracycline

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT	
Amoxicilline *per os**	Note[1]	Note[1]		**1**. Il est inutile de tester l'amoxicilline. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle et ne contre-indique pas son usage thérapeutique. **2**. Pour les souches dont la CMI de la clarithromycine se situe en ZIT : si les résultats sont confirmés, rechercher la résistance par un test PCR ou envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise. **3**. Il est inutile de tester le métronidazole. La résistance au métronidazole ne peut pas être détectée de manière fiable et ne contre-indique pas son usage thérapeutique. **4**. La catégorisation clinique de la rifabutine peut être déduite de celle de la rifampicine. Ne pas rendre la rifampicine sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de la rifabutine. **5**. Les souches résistantes à la rifampicine ou à la tétracycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Clarithromycine*	0,5	0,5	0,5-1[2]	
Lévofloxacine	1	1		
Métronidazole*	Note[3]	Note[3]		
Rifabutine*	Note[4]	Note[4]		
Rifampicine (dépistage)*	4[4,5]	4[4,5]		
Tétracycline	1[5]	1[5]		

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



Avant de préparer l'inoculum, vérifier par coloration de Gram l'aspect morphologique des bactéries.
a) Formes bacillaires, adaptées pour la réalisation de l'antibiogramme.
b) Formes coccoïdes, inadaptées pour la réalisation de l'antibiogramme : repiquer la souche et vérifier sur la subculture l'absence de formes coccoïdes avant de préparer l'inoculum.

5. 24. *Campylobacter* spp.

Pour les *Campylobacter* anaérobies stricts, dont *C. ureolyticus* (anciennement *Bacteroides ureolyticus*), le CA-SFM recommande de tester les molécules proposées dans la liste standard et/ou complémentaire des bactéries anaérobies strictes, d'appliquer la méthodologie (inoculum, milieu de culture, durée et atmosphère d'incubation) proposée pour les bactéries anaérobies strictes, et en interprétant les résultats selon les diamètres et concentrations critiques qui s'appliquent pour les bactéries anaérobies strictes. Pour *Aliarcobacter*, les valeurs critiques des *Campylobacter* sont inadaptées (de même que celles des *Enterobacterales*). Pour ces pathogènes digestifs, le CA-SFM recommande de ne pas appliquer la méthodologie proposée en Annexe 3 pour les bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques. En l'absence de valeurs critiques cliniques validées pour *Aliarcobacter*, il est préférable de ne pas réaliser d'antibiogramme en première intention pour ces bactéries. Le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire indiquant qu'actuellement, il n'existe pas de souches résistantes à haut niveau aux macrolides pour ces bactéries. Les macrolides (en particulier l'azithromycine) peuvent être utilisés en traitement probabiliste des infections à *Aliarcobacter*. Si besoin, les souches peuvent être envoyées au CNR des *Campylobacter* pour expertise.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : microaérobiose, 35 ± 2 °C, 44 ± 4 h. Pour *C. jejuni* et *C. coli*, possibilité d'incubation en microaérobiose à 41 ± 2 °C, et de lecture à 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)[1]. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : microaérobiose, 35 ± 2 °C, 44 ± 4 h ; pour *C. jejuni* et *C. coli*, possibilité microaérobiose, 41 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1)[1].
[1] La température d'incubation à 35 ± 2 °C, proposée par le Centre National de Référence des *Campylobacter* peut être utilisée pour toutes les espèces de *Campylobacter*. L'incubation à 41 ± 2 °C est cependant possible uniquement pour les antibiogrammes de *C. jejuni* et de *C. coli*, car elle permet une détection plus rapide des résistances. Se référer au Tableau 3 « Conditions d'incubation » du chapitre 1 [...].	
Contrôle de qualité : *Campylobacter jejuni* ATCC 33560. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline (dépistage) Amoxicilline-acide clavulanique Érythromycine Ciprofloxacine Tétracycline (dépistage)	Ertapénème (dépistage) Gentamicine Imipénème Méropénème

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

Antibiotiques	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	
Ampicilline (dépistage)*	8[1]	8[1]		**10**	14[A]	14[A]		**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. **2**. Les souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **3**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **4/C**. Les souches « sensibles » à l'ertapénème peuvent être catégorisées « sensibles » à l'imipénème et au méropénème. Pour les souches « résistantes » à l'ertapénème, la sensibilité de l'imipénème et du méropénème doit être évaluée par détermination de la CMI, en interprétant les résultats en fonction des concentrations critiques PK/PD. **B**. Pour l'ertapénème, déterminer la CMI.
Amoxicilline-acide clavulanique*,[2]	8[3]	8[3]		**20-10**	14	14		
Ertapénème (dépistage)*	1[4]	1[4]			Note[B]	Note[B]		
Imipénème	Note[4]	Note[4]			Note[C]	Note[C]		
Méropénème	Note[4]	Note[4]			Note[C]	Note[C]		
Ciprofloxacine, *Campylobacter* autres que *C. fetus**	0,001	0,5		**5**	50	26		
Ciprofloxacine, *C. fetus**	0,001	0,5		**5**	50	22		
Érythromycine*	4[5]	4[5]		**15**	20[D]	20[D]		**5/D**. La catégorisation de l'azithromycine et de la clarithromycine peut être déduite de celle de l'érythromycine. Ne pas rendre l'érythromycine sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'azithromycine et de la clarithromycine.
Clarithromycine	Note[5]	Note[5]			Note[D]	Note[D]		
Azithromycine	Note[5]	Note[5]			Note[D]	Note[D]		
Gentamicine*,[6]	2	2		**10**	17	17		**6**. Les souches résistantes à la gentamicine sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. **7/E**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 30 mm ou CMI ≤ 2 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline.
Tétracycline (dépistage)	2[7]	2[7]		**30**	30[E]	30[E]		

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

5. 25. *Kingella* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1). Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : ≈ 5 % CO_2, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1).
Contrôle de qualité : *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Céfotaxime Ciprofloxacine ou lévofloxacine Érythromycine Pénicilline G Tétracycline (dépistage)	Azithromycine Ceftriaxone Céfuroxime Clarithromycine Doxycycline Méropénème Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole

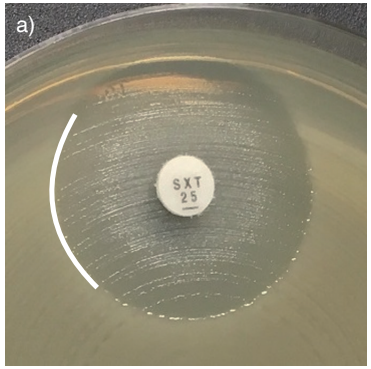
Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Pénicilline G[1]	0,03	0,03		**1 unité**	25	25		**1.** La production de β-lactamase est le seul mécanisme de résistance aux β-lactamines actuellement décrit chez *Kingella kingae*. La détection de la production de β-lactamase peut être réalisée par un test chromogénique. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » à la pénicilline G et aux aminopénicillines (sans inhibiteurs de β-lactamase). **2/A**. La sensibilité de l'ampicilline et de l'amoxicilline peut être déduite de la sensibilité à la pénicilline G. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline. **3/B**. L'acide clavulanique présente une activité intrinsèque sur *Kingella* (*in vitro*, les souches sont inhibées par 2 mg/L d'acide clavulanique). Il n'est pas possible de déterminer de concentration critique, mais la méthode des disques peut être utilisée, car la concentration de l'inhibiteur diminue proportionnellement avec celle de l'antibiotique.
Ampicilline (dépistage)[1]	0,06[2]	0,06[2]			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline[1]	0,125[2]	0,125[2]			Note[A]	Note[A]		
Amoxicilline-acide clavulanique	Note[3]	Note[3]		**2-1**	22[B]	22[B]		
Céfotaxime	0,125	0,125		**5**	27	27		
Ceftriaxone	0,06	0,06		**30**	30	30		
Céfuroxime iv	0,5	0,5		**30**	29	29		
Méropénème	0,03	0,03		**10**	30	30		
Ciprofloxacine	0,06	0,06		**5**	28	28		
Lévofloxacine	0,125	0,125		**5**	28	28		
Érythromycine	0,5	0,5		**15**	20	20		**4/C**. La catégorisation de la clarithromycine et de l'azithromycine peut être déduite de la catégorisation de l'érythromycine.
Clarithromycine	0,5[4]	0,5[4]			Note[C]	Note[C]		
Azithromycine	0,25[4]	0,25[4]			Note[C]	Note[C]		
Doxycycline	0,5[5]	0,5[5]			Note[D]	Note[D]		**5/D**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage de la résistance à la doxycycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 28 mm ou CMI ≤ 0,5 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 28 mm ou CMI > 0,5 mg/L), la doxycycline doit être testée individuellement.
Tétracycline (dépistage)	0,5[5]	0,5[5]		**30**	28[D]	28[D]		
Rifampicine[6]	0,5	0,5		**5**	20	20		**6**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **7**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[7]	0,25	0,25		**1,25-23,75**	28	28		

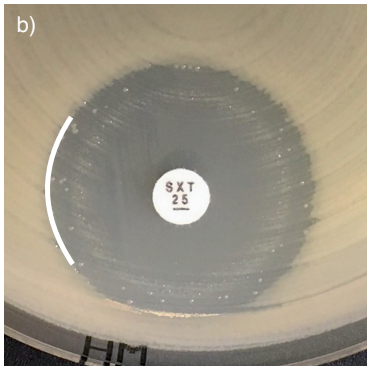
5. 26. *Aeromonas* spp.

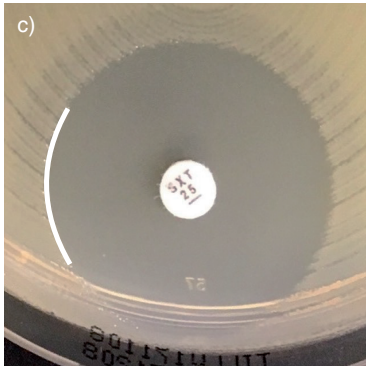
Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard		Liste complémentaire
Aztréonam Céfépime Ceftazidime	Ciprofloxacine ou lévofloxacine Triméthoprime-sulfaméthoxazole	

Antibiotiques	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	
Céfépime	1	4		**30**	27	24		
Ceftazidime	1	4		**10**	24	21		
Aztréonam	1	4		**30**	29	26		
Ciprofloxacine	0,25	0,5		**5**	27	24		**1**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. **A**. Règle de lecture spécifique (voir photos ci-dessous).
Lévofloxacine	0,5	1		**5**	27	24		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[1]	2	4		**1,25-23,75**	19[A]	16[A]		







Exemples de zones d'inhibition pour *Aeromonas* spp. et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
a-b) Lire le diamètre au niveau de la zone franche d'inhibition et ne pas tenir compte de la croissance à l'intérieur de la zone d'inhibition.
c) Cependant, si une double zone d'inhibition est présente et que la bordure interne de cette zone est nette, lire le diamètre au niveau de la bordure interne.

5. 27. *Vibrio* spp.

Les valeurs critiques ont été validées pour *V. alginolyticus, V. cholerae, V. fluvialis, V. parahaemolyticus* et *V. vulnificus*. Pour les autres espèces du genre *Vibrio*, ces valeurs critiques peuvent également être utilisées, mais il existe peu de données sur leur validité.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations. Inoculum : 5 × 10^5 UFC/mL. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.
Contrôle de qualité : *Escherichia coli* ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).	

Liste standard	Liste complémentaire
Céfotaxime ou ceftazidime Pipéracilline-tazobactam Péfloxacine (dépistage) ou ciprofloxacine/lévofloxacine Tétracycline (dépistage) ou doxycycline	Érythromycine (dépistage) ou azithromycine Méropénème Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Antibiotiques	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	
Pipéracilline-tazobactam	1[1]	1[1]		**30-6**	26	26		**1**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
Céfotaxime, *Vibrio* autres que *V. fluvialis*	0,25	0,25		**5**	21	21		
Ceftazidime	1	1		**10**	22	22		
Méropenème	0,5	0,5		**10**	24	24		
Péfloxacine (dépistage)	NA	NA		**5**	22[A]	22[A]		**2/A**. La catégorisation de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine peut être déduite du test de dépistage par le disque de péfloxacine.
Ciprofloxacine	0,25[2]	0,25[2]		**5**	23[A]	23[A]		
Lévofloxacine	0,25[2]	0,25[2]		**5**	23[A]	23[A]		
Érythromycine (dépistage)	NA	NA		**15**	12[B]	12[B]		**3/B**. La catégorisation de l'azithromycine peut être déduite du test de dépistage par le disque d'érythromycine.
Azithromycine	4[3]	4[3]		**15**	16[B]	16[B]		
Tétracycline (dépistage)	NA	NA		**30**	20[C]	20[C]		**4/C**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage de la résistance à la doxycycline. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 20 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 20 mm), la doxycycline doit être testée individuellement.
Doxycycline	0,5[4]	0,5[4]			Note[C]	Note[C]		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole[5]	0,25	0,25		**1,25-23,75**	21	21		**5**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

5. 28. Anaérobies

Les valeurs critiques ont été déterminées pour :
- les espèces *Bacteroides* du groupe *fragilis*, *Parabacteroides* et *Phocaeicola*
- *Bilophila, Fusobacterium, Mobiluncus, Porphyromonas* et *Prevotella* et apparentés (*Alloprevotella, Hallella, Hoylesella, Leyella, Palleniella, Paraprevotella, Segatella* et *Xylanibacter*)
- les bacilles à Gram positif anaérobies les plus fréquemment isolés : *Actinomyces, Bifidobacterium, Clostridium, Cutibacterium, Eggerthella, Eubacterium, Lactobacillus* anaérobies stricts
- les cocci à Gram positif.

En l'absence d'études spécifiques pour chacune des autres espèces de bactéries anaérobies, ces valeurs critiques peuvent également être utilisées.
Pour les espèces de *Campylobacter* anaérobies stricts [dont *C. ureolyticus* (anciennement *Bacteroides ureolyticus*)], de même que pour les staphylocoques anaérobies stricts (*Staphylococcus saccharolyticus* et *S. aureus* subsp. *anaerobius*), le CA-SFM recommande de tester les molécules indiquées dans la liste standard et/ou complémentaire ci-après, en suivant la méthodologie (inoculum, milieu de culture, durée et atmosphère d'incubation) proposée pour les bactéries anaérobies strictes, et en interprétant les résultats selon les diamètres et concentrations critiques qui s'appliquent pour les bactéries anaérobies strictes.

Les infections impliquant des bactéries anaérobies strictes sont très souvent sévères : elles nécessitent des traitements à forte posologie. Ainsi, pour les molécules disposant à la fois d'une posologie standard et d'une forte posologie, les souches sont catégorisées « sensibles à forte posologie » ou « résistantes ». Pour les molécules ne disposant que d'un seul schéma posologique (posologie standard), les souches sont catégorisées « sensibles à posologie standard » ou « résistantes ».

Certaines souches apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. Il y a lieu de contrôler le résultat voire de confirmer cette résistance par détermination de la CMI, sauf pour les espèces naturellement résistantes au métronidazole (se référer au chapitre des résistances naturelles). Pour les bactéries anaérobies à Gram négatif, la résistance acquise au métronidazole a été observée chez quelques souches de *Bacteroides fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus*, *B. stercoris, B. uniformis, Parabacteroides distasonis, Parabacteroides merdae, Odoribacter splanchnicus, Phocaeicola dorei, Phocaeicola vulgatus*, chez quelques espèces du genre *Prevotella* ou de genres apparentés [ex : *Prevotella bivia, Prevotella dentalis, Prevotella denticola, Prevotella melaninogenica, Hoylesella nanceiensis* (anciennement *Prevotella nanceiensis*), *Hoylesella oralis* (anciennement *Prevotella oralis*) et *Segatella buccae* (anciennement *Prevotella buccae*)], et exceptionnellement chez *Porphyromonas assacharolytica* et *Clostridium botulinum*. Pour les bactéries anaérobies strictes à Gram positif, la résistance acquise au métronidazole a été observée chez quelques souches de *Peptostreptococcus anaerobius, Anaerococcus prevotii, Finegoldia magna* et *Parvimonas micra*.

La résistance à l'imipénème a été observée chez *B. fragilis*, plus rarement chez *B. thetaiotaomicron, B. faecis, B. xylanisolvens* et *Parabacteroides distasonis*, de même que chez *Fusobacterium mortiferum, F. varium* et *Eggerthella lenta*.

Une différence entre les diamètres ou les CMI de l'amoxicilline et de l'amoxicilline-acide clavulanique ne signifie pas qu'il existe une production de β-lactamase : la différence peut être liée à l'action antibactérienne intrinsèque de l'acide clavulanique.

Certaines espèces considérées comme des anaérobies strictes peuvent être aéro-tolérantes et cultivées en atmosphère enrichie en CO_2 : c'est essentiellement le cas des bacilles anaérobies à Gram positif non sporulés des genres *Actinomyces, Cutibacterium* (ex. *C. acnes,* anciennement *Propionibacterium acnes*), *Lactobacillus* et apparentés [*Lacticaseibacillus, Lactiplantibacillus, Levilactobacillus, Ligilactobacillus, Limosilactobacillus, Weissella confusa* (anciennement *Lactobacillus confusus*)] et de quelques souches de *Bifidobacterium.* Les bactéries des genres *Actinotignum, Actinobaculum* et *Schaalia* sont capables de croître en aérobiose, de même que plusieurs espèces de *Clostridium* et apparentés dont *C. carnis, Hathewaya histolytica* (anciennement *C. histolyticum*) et *C. tertium*. Pour toutes ces espèces, la sensibilité doit être déterminée avec la méthodologie recommandée pour les bactéries anaérobies strictes.

Les données concernant la méthode des disques sont issues de Dubreuil L ; Members of the CA-SFM 2019. Improvement of a disk diffusion method for antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria. French recommendations revisited for 2020. Anaerobe. 2020;64:102213. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102213.

Détermination de la CMI (par dilution en gélose ou par microdilution selon la norme M11 du CLSI ; suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées). Milieu de culture : Brucella + 5 % de sang de mouton + vitamine K1 (1 mg/L) + hémine (5 mg/L). Inoculum : 10^5 UFC par spot (dilution en gélose), ou par puits (microdilution). Incubation : anaérobiose, 35 °C ± 2 °C, 44 ± 4 h. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.	**Méthode par diffusion en milieu gélosé.** Milieu : gélose Brucella + 5 % de sang de mouton + vitamine K1 (1 mg/L) + hémine (5 mg/L). Inoculum : 1 McFarland. Incubation : anaérobiose, 35 °C ± 2 °C, 20 ± 4 h (44 ± 4 h si croissance insuffisante à J1 et pour la recherche de résistance inductible à la clindamycine et au métronidazole).
Contrôle de qualité : *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741.	

Liste standard	Liste complémentaire
Amoxicilline (à l'exception des *Bacteroides* du groupe *fragilis* et *Parabacteroides*) Amoxicilline-acide clavulanique Clindamycine Imipénème Métronidazole Pipéracilline-tazobactam Vancomycine (Gram positif uniquement)	Chloramphénicol (uniquement en cas d'infection du système nerveux central) Ertapénème Linézolide Méropénème Moxifloxacine Rifampicine Tigécycline

β-lactamines	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	
Amoxicilline[1], anaérobies stricts à Gram positif	0,001	8		**20[A]**	50	17		**1**. La détection de la production de β-lactamase par les bactéries du genre *Fusobacterium*, ainsi que des genres *Clostridium* et apparentés peut être réalisée par un test chromogénique. Les souches productrices de β-lactamase doivent être catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline ; il existe une résistance croisée avec la pénicilline G, la ticarcilline et la pipéracilline. Les inhibiteurs de β-lactamase restaurent l'activité des antibiotiques associés chez *Fusobacterium* spp. tandis que leur action varie selon les espèces de *Clostridium* et apparentés. **2**. Pour les espèces des genres *Prevotella* et apparentés (*Alloprevotella, Hallella, Hoylesella, Leyella, Palleniella, Paraprevotella, Segatella, Xylanibacter*), la production de β-lactamase ne peut pas être recherchée à l'aide d'un test chromogénique (la nitrocéphine est un mauvais substrat), elle est basée sur la CMI de l'amoxicilline. Les souches qui présentent une CMI de l'amoxicilline > 0,25 mg/L produisent une β-lactamase et sont catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline ; il existe une résistance croisée avec la pénicilline G, la ticarcilline, la pipéracilline, les céphalosporines de 1re génération, le céfuroxime et les céphalosporines de 3e génération orales. **3**. Des souches résistantes à pipéracilline-tazobactam et sensibles à amoxilline-acide clavulanique sont décrites, appartenant principalement aux espèces *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. faecis* et *Sutterella wadsworthensis*. **4**. En cas de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique pour *Staphylococcus saccharolyticus* et *S. aureus* subsp. *anaerobius,* l'utilisation d'une autre β-lactamine est soumise à la recherche du gène *mecA.* **5**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique. **6**. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. **A**. Un disque d'amoxicilline à 25 µg est utilisable dans les mêmes conditions. **B**. Pour l'amoxicilline, l'ertapénème et le méropénème, déterminer la CMI.
Amoxicilline[1], anaérobies stricts à Gram négatif, à l'exception de *Prevotella* et apparentés, des *Bacteroides* du groupe *fragilis, Parabacteroides* et *Phocaeicola*	0,001	2			Note[B]	Note[B]		
Amoxicilline[2], *Prevotella* et apparentés	0,001	0,25			Note[B]	Note[B]		
Amoxicilline-acide clavulanique[3,4]	0,001[5]	8[5]		**20-10**	50	17	17-20	
Pipéracilline-tazobactam[3]	0,001[6]	16[6]		**30-6**	50	17	17-20	
Ertapénème	0,5	0,5			Note[B]	Note[B]		
Imipénème	0,001	4		**10**	50	17	17-23	
Méropénème	0,001	8			Note[B]	Note[B]		

Autres antibiotiques	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	
Chloramphénicol	0,001	8		**30**	50	Note[A]	<23[A]	**1**. La recherche de la résistance inductible à la clindamycine et au métronidazole peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h. **2**. Interprétation valable pour le tédizolide. **3**. Un défaut d'anaérobiose peut entrainer une fausse résistance au métronidazole. En l'absence de résistance naturelle, il y a lieu de contrôler un résultat « résistant », voire de confirmer cette résistance par détermination de la CMI. En cas d'échec clinique, vérifier qu'il ne s'agit pas d'une hétéro-résistance au métronidazole qui peut apparaître après 3 à 5 jours d'incubation (décrite pour les *Bacteroides* du groupe *fragilis, Prevotella* et *C. difficile*). **4**. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats). **5**. La résistance à la vancomycine a été décrite chez quelques espèces parmi les *Clostridium* et apparentés (*C. innocuum, C. ramosum, Enterocloster boltae, E. clostridioformis, E. lavalensis*), chez *Atopobium minutum* et chez *Ruminococcus gauvreauii*. La résistance croisée à la téicoplanine n'est pas systématique (se référer au chapitre des résistances naturelles). **A**. L'utilisation du disque de chloramphénicol permet uniquement la détection des souches sensibles à forte posologie (diamètre ≥ 23 mm) : si le diamètre est < 23 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI. **B**. Pour les bactéries anaérobies strictes, les charges des disques de linézolide, rifampicine et vancomycine sont différentes de celles utilisées pour les autres micro-organismes. **C**. L'utilisation du disque de linézolide permet uniquement la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 28 mm) : si le diamètre est < 28 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI. **D**. Un disque de métronidazole à 4 µg est utilisable dans les mêmes conditions. **E**. Pour le métronidazole, rendre sensible si le diamètre est ≥ 21 mm ; entre 8 et 20 mm, déterminer la CMI ; rendre résistant si le diamètre est < 8 mm. **F**. L'utilisation du disque de tigécycline permet uniquement la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 21 mm) : si le diamètre est < 21 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI. **G**. L'utilisation du disque de vancomycine permet uniquement la détection des souches sensibles (diamètre ≥ 17 mm) : si le diamètre est < 17 mm, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI.
Clindamycine[1]	4	4		**2**	15	15	8-14	
Linézolide[2]	4	4		**30**[B]	28	Note[C]	<28[C]	
Métronidazole[1,3]	4	4		**5**[D]	21	Note[E]	8-20[E]	
Moxifloxacine	2	2		**5**	21	21	18-20	
Rifampicine[4]	4	4		**30**[B]	19	19	14-18	
Tigécycline	8	8		**15**	21	Note[F]	<21[F]	
Vancomycine[5]**,** anaérobies stricts à Gram positif	2	2		**30**[B]	17	Note[G]	<17[G]	

AVANT-PROPOS MYCOBACTÉRIES

Ce chapitre consacré aux mycobactéries non tuberculeuses (MNT) – présent dans le communiqué du CA-SFM depuis 2020[1] – a fait en 2024 l'objet d'une révision importante[2].

Bien que le nouveau système de catégorisation clinique ait été mis en place depuis 2019, il avait été demandé de conserver pour les MNT la catégorie « intermédiaire ». Afin que les résultats d'antibiogramme des MNT répondent eux aussi aux définitions actuelles des catégories cliniques, les concentrations critiques ont été intégralement revues l'année dernière. Aucune des zones intermédiaires ne correspondait à la notion de sensibilité à forte posologie et les modifications introduites répondent finalement à trois types de situations :

- le statut de zone d'incertitude technique (ZIT) a été attribué aux zones intermédiaires qui correspondaient à des plages de chevauchement des distributions de CMI entre les populations sauvages et résistantes [il est parfois possible de lever l'incertitude avec des tests complémentaires (tests génotypiques en faveur d'une résistance) ; à défaut, et si les résultats ont été vérifiés, il peut être demandé d'envoyer les souches au CNR pour expertise] ;
- certaines concentrations critiques ont été modifiées avec suppression de la zone intermédiaire sans ZIT (situations avec bonne séparation des distributions de CMI entre les populations sauvages et résistantes) ;
- quelques concentrations critiques ont été supprimées (situations pour lesquelles la concentration critique coupait en deux la distribution de CMI de la population sauvage) ; pour ces quelques couples antibiotique/bactérie, il n'est plus recommandé de rendre un résultat.

Il est important de rappeler que la détermination de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme phénotypique et/ou tests génotypiques) n'est justifiée que si tous les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement médical est envisagé.

Par ailleurs, l'identification correcte des MNT est essentielle, or, la spectrométrie de masse et certains coffrets commerciaux d'identification ne permettent pas l'identification précise de certaines espèces, notamment les MNT à croissance rapide.

Jusqu'en 2018, toutes les mycobactéries appartenaient au même genre, le genre *Mycobacterium*. Une étude, publiée en 2018 [1], a conduit au reclassement des mycobactéries en 5 genres distincts : *Mycobacterium* [incluant les mycobactéries tuberculeuses et des MNT comme celles du complexe *M. avium* (MAC)], *Mycobacteroides* (incluant notamment les mycobactéries du complexe *M. abscessus*), *Mycolicibacterium* (incluant notamment les mycobactéries des complexes *M. fortuitum* et *M. smegmatis*), *Mycolicibacter* (incluant notamment *M. terrae*) et *Mycolicibacillus* (incluant notamment *M. trivalis*). Bien qu'adoptée initialement par l'IJSEM (International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology) [2] et certaines bases de données d'identification (spectrométrie de masse notamment), cette nouvelle nomenclature était très controversée [3]. L'IJSEM est revenu en arrière sur sa reconnaissance rapide des 5 genres et propose aujourd'hui que *Mycobacterium* reste l'unique genre, les autres genres proposés par Gupta *et al*. pouvant éventuellement être utilisés pour définir des sous-genres de mycobactéries [4].

1. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. Front Microbiol 2018; 9: 67.
2. Oren A, Garrity G. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68: 1411–1417.
3. Tortoli E. *et al*. Same meat, different gravy: ignore the new names of mycobacteria. Eur Respir J 2019; 54.
4. Meehan CJ et al. Reconstituting the genus *Mycobacterium*. Int J Syst Evol Microbiol 2021; 71 (9) : 004922.

Pour information : les propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme font l'objet d'un document séparé, disponible sur le site de la SFM.

[1] Groupe de travail pour la version 2020 : Alexandra Aubry, Houria Biba-Nebbad, Jérémy Jaffré, Faïza Mougari, Max Maurin, Nicolas Veziris.
[2] Groupe de travail pour la version 2024 : Alexandra Aubry, Sylvain Goutelle, Philippe Lanotte, Faïza Mougari, Max Maurin, Frédéric Schramm, Nicolas Veziris.

1. DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES : CONDITIONS TECHNIQUES

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

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

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

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

Abréviations et terminologie spécifique au chapitre des mycobactéries	
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
OADC	Acide oléique, albumine, dextrose et catalase

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

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

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

Préparation de l'inoculum	
1	Dans un tube à hémolyse, mettre au moins 5 billes de verre de 3 mm de diamètre, ajouter des bactéries à partir de la culture solide de la MNT à étudier avec ½ à 1 öse (öse de 10 µL).
2	Passer au vortex environ 1 min.
3	Ajouter 1 à 2 mL d'eau distillée stérile, puis passer à nouveau au vortex 1 min (l'aspect final doit être lactescent).
4	Laisser reposer environ 15 min.
5	Reprendre le surnageant et l'ajouter à un tube d'eau distillée stérile pour obtenir un McFarland de 0,5 à 0,8 (0,5 est souvent suffisant pour les MNT à croissance rapide, en revanche 0,8 est souvent nécessaire pour les MNT à croissance lente) ; un inoculum de ce type peut être plus facilement atteint avec des tubes contenant 2 mL d'eau distillée stérile et non 10 mL.
6	Passer au vortex brièvement.
7	Transférer 50 µL de la suspension ainsi obtenue dans un tube de milieu de culture (10 mL) choisi pour obtenir un inoculum d'environ 5×10^5 UFC/mL (gamme 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL). Bien homogénéiser.
8	Inoculer la plaque 96 puits avec 100 µL de l'inoculum par puits. Exécuter de préférence cette étape dans un délai d'environ 30 min depuis l'étape 5.

Dénombrement de l'inoculum	
1	Etaler 1 µL au râteau sur une gélose au sang pour les MNT à croissance rapide et gélose 7H10-OADC ou 7H11-OADC pour les MNT à croissance lente.
2	Préparer une dilution au 1/50^{e} de l'inoculum (ajouter 10 µL de l'inoculum pur à 490 µL d'eau distillée stérile).
3	Etaler 1 µL de cette dilution au 1/50^{e} en strie avec une öse sur une gélose au sang pour les MNT à croissance rapide et gélose 7H10-OADC ou 7H11 pour les MNT à croissance lente.
4	Inoculum attendu : 5 × 10^{4} à 10^{6} UFC/mL.

Nombre de colonies sur la gélose, pur	Nombre de colonies sur la gélose, 1/50	Estimation UFC/mL	Interprétation
< 50	0	< 5 × 10^{4}	Inoculum trop faible, refaire l'antibiogramme
50-100	1-2	5 × 10^{4} - 10^{5}	Acceptable
∞	3-20	10^{5} - 10^{6}	Acceptable
∞	> 20	> 10^{6}	Inoculum trop riche, refaire l'antibiogramme

Contrôle de qualité	
1	Contrôles de qualité interne à réaliser : • au moins une fois par mois ou à chaque série si moins d'une série par mois, • à chaque nouveau lot de réactifs
2	Le pH des milieux doit être vérifié (pH situé entre 7,4 ± 0,2 pour le MH et pH 6,6 ± 0,2 pour le 7H9).
3	A chaque nouveau lot de réactifs, il est recommandé de pré-incuber une plaque reconstituée avec le milieu de culture (sans bactérie) pendant 24 h à 35 ± 2 °C pour en vérifier la stérilité.

Tableau 4
Souches du contrôle de qualité de routine

Contrôle de qualité	
Organisme	**Souche (caractéristiques)**
Complexe *M. avium*	*M. avium* ATCC 700898
M. kansasii	
M. simiae	
M. szulgai	
M. xenopi	
M. marinum	
M. abscessus	*M. peregrinum* ATCC 700686
Complexe *M. chelonae*	
Complexe *M. fortuitum*	

1. 3. Souches de MNT de référence

1.3.1. *M. peregrinum* ATCC 700686

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

ND : non déterminée.
[1] Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs sont exprimées en concentrations de triméthoprime.

1.3.2. *M. avium* ATCC 700898

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

ND : non déterminée.

2. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES

2. 1. Mycobacterium avium complex

M. avium complex inclut les espèces suivantes : *M. arosiense*, M. avium** (subsp. *avium*, subsp. *hominissuis*, subsp. *paratuberculosis*, et subsp. *silvaticum*), *M. bouchedurhonense*, M. chimaera, M. colombiense*, M. indicus pranii, M. intracellulare*, M. lepraemurium*, M. marseillense*, M. paraintracellulare*, M. timonense*, M. vulneris**, et *M. yongonense*.

Les concentrations critiques listées dans ce chapitre s'appliquent pour les espèces *M. avium, M. intracellulare* et *M. chimaera* sans aucune réserve. Pour les autres espèces du complexe MAC, ces concentrations critiques peuvent également être utilisées, mais il existe peu de données sur leur validité.

Les espèces listées ci-dessus et marquées d'un astérisque (*) sont reconnues de manière officielle par le système de nomenclature internationale ; les autres espèces ne sont pas reconnues par le système de nomenclature internationale, mais ont été décrites dans la littérature.

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits.
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton + 5 % d'OADC (7H9 + 5 % d'OADC si Mueller-Hinton non lisible).
Inoculum : 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL.
Incubation : atmosphère normale, 35 ± 2 °C.
Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898.
Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours).

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme phénotypique et/ou tests génotypiques) n'est justifiée que si tous les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement médical est envisagé.

Tests génotypiques :
Lorsqu'un traitement est envisagé, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique n'est pas systématique en l'absence d'antécédent de traitement. Dans ce cas, la détermination de la sensibilité aux antibiotiques par méthode génotypique peut être suffisante si elle ne révèle pas la présence de mutation de résistance aux macrolides ou aux aminosides. Conclusion de l'analyse proposée pour ce cas : « En l'absence d'antécédent de traitement, l'antibiogramme phénotypique n'a pas été réalisé, mais l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité aux macrolides et aux aminosides. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). ».

Indications de réalisation d'un antibiogramme phénotypique :
• en présence d'antécédent de traitement par un macrolide ou un aminoside (durée de traitement ≥ 1 mois durant l'année précédant le diagnostic) ;
• pour un patient en cours de traitement, lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement ;
• si les tests génotypiques réalisés indiquent la présence d'une résistance aux macrolides ou aux aminosides.

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

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
Amikacine[1,2]	16	16	32	**1.** Ne rendre le résultat de l'amikacine qu'en cas de résistance à la clarithromycine. En cas de résistance à l'amikacine (ou si la CMI se situe en ZIT) sans antécédent de traitement : le résultat phénotypique doit être vérifié en répétant le test et en réalisant une détection génotypique de la résistance. Pour les résultats en ZIT, rendre résistant en cas de résistance génotypique. Transmettre la souche au CNR en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique et vice-versa) ou en cas de sensibilité génotypique pour un résultat en ZIT. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat. **2**. La posologie de l'amikacine proposée pour le traitement des infections à MNT est une posologie particulière (voir Annexe 9). **3.** Les souches catégorisées sensibles à la clarithromycine peuvent être rendues sensibles à l'azithromycine. En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistante phénotypique, réaliser une détection génotypique de la résistance, et, en cas de discordance, transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.
Clarithromycine (MH)[3]	8	8	16	
Clarithromycine (7H9)[3]	16	16	32	

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 2. *Mycobacterium kansasii*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits. Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton + 5 % d'OADC (7H9 + 5 % d'OADC si Mueller-Hinton non lisible) (cas fréquent en cas de *M. kansasii*). Inoculum : 5 × 10^4 à 1 × 10^6 UFC/mL. Incubation : atmosphère normale, 35 ± 2 °C. Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898. Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours).
Indications de réalisation d'un antibiogramme : • dans tous les cas, lorsque les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement est envisagé ; • pour un patient en cours de traitement, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement.

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

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
Clarithromycine (MH)[1]	8	8		**1**. Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la rifampicine. **2**. Les souches catégorisées sensibles à la moxifloxacine peuvent être rendues sensibles à lévofloxacine. **3**. En cas de résistance à la rifampicine sans antécédent de traitement, le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.
Clarithromycine (7H9)[1]	16	16		
Moxifloxacine[1,2]	1	1	2	
Rifampicine[3]	1	1		

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 3. *Mycobacterium simiae* complex, *M. szulgai, M. xenopi*

M. simiae complex inclut les espèces suivantes : *M. ahvazicum, M. europaeum, M. florentinum, M. genavense, M. heidelbergense, M. interjectum, M. intermedium, M. kubicae, M. lentiflavum, M. montefiorense, M. palustre, M. paraense, M. parascrofulaceum, M. parmense, M. saskatchewanense, M. sherrisii, M. shigaense, M. simiae, M. stomatepiae* et *M. triplex*.

Les concentrations critiques listées dans ce chapitre s'appliquent pour l'espèce *M. simiae* (ainsi que pour les espèces *M. szulgai* et *M. xenopi*) sans aucune réserve. Pour les autres espèces du complexe *M. simiae*, ces concentrations critiques peuvent également être utilisées, mais il existe peu de données sur leur validité.

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits.
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton + 5 % d'OADC (7H9 + 5 % d'OADC si Mueller-Hinton non lisible).
Inoculum : 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL.
Incubation : atmosphère normale, 35 ± 2 °C.
Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898.
Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours).

Indications de réalisation d'un antibiogramme :
- dans tous les cas, lorsque les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement est envisagé ;
- pour un patient en cours de traitement, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement.

Liste standard		Liste complémentaire
Amikacine Clarithromycine	Moxifloxacine Rifampicine	

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
Amikacine[1]	16	16	32	**1.** La posologie de l'amikacine proposée pour le traitement des infections à MNT est une posologie particulière (voir Annexe 9). **2**. Ne rendre le résultat de la moxifloxacine et de la rifampicine que pour *M. szulgai* et *M. xenopi* (ne pas rendre le résultat pour *M. simiae* complex).
Clarithromycine (MH)	8	8	16	
Clarithromycine (7H9)	16	16	32	
Moxifloxacine[2]	1	1	2	
Rifampicine[2]	1	1		

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 4. *Mycobacterium marinum*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits. Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton + 5 % d'OADC. Inoculum : 5 × 10^4 à 1 × 10^6 UFC/mL. Incubation : atmosphère normale, 30 ± 2 °C. Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898. Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours).
Indications de réalisation d'un antibiogramme : uniquement en cas d'échec d'un traitement bien conduit depuis au moins 6 mois. Conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, le profil de sensibilité est stéréotypé et ne nécessite pas d'être contrôlé par un antibiogramme. Les souches sauvages de *Mycobacterium marinum* sont sensibles aux rifamycines, à la clarithromycine et à la doxycycline. »

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine Minocycline Rifampicine	

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
En cas de résistance à l'une des molécules testées, le résultat phénotypique doit être vérifié en répétant le test. Transmettre la souche au CNR en cas de résistance vérifiée. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.				
Clarithromycine (7H9)	16	16		**1**. Les souches catégorisées sensibles à la minocycline peuvent être rendues sensibles à la doxycycline (en revanche, l'inverse n'est pas applicable).
Minocycline[1]	4	4		
Rifampicine	1	1		

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 5. *Mycobacterium fortuitum* complex, *M. mucogenicum* complex et *M. smegmatis* complex

M. fortuitum complex inclut les espèces suivantes : *M. bacteremicum*, *M. boenickei, M. brisbanense, M. canariasense, M. conceptionense, M. cosmeticum, M. diernhoferi, M. farcinogenes, M. fortuitum, M. houstonense, M. llatzerense, M. mageritense, M. neoaurum, M. neworleansense, M. peregrinum, M. porcinum, M. senegalense, M. septicum*, *M. setense, M. vulneris* et *M. wolinskyi ; M. mucogenicum* complex inclut les espèces *M. aubagnense, M. mucogenicum* et *M. phocaicum ; M. smegmatis* complex inclut les espèces *M. goodii* et *M. smegmatis.*

Les concentrations critiques listées dans ce chapitre s'appliquent pour les espèces *M. fortuitum, M. mucogenicum* et *M. smegmatis* sans aucune réserve. Pour les autres espèces de ces complexes, ces concentrations critiques peuvent également être utilisées, mais il existe peu de données sur leur validité.

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits.
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton sans OADC.
Inoculum : 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL.
Incubation : atmosphère normale, 30 ± 2 °C.
Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686.
Lecture : 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine pour vérifier la présence d'une résistance inductible).

Indications de réalisation d'un antibiogramme :
- dans tous les cas, lorsque les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement est envisagé ;
- pour un patient en cours de traitement, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement.

Liste standard	Liste complémentaire (en cas de résistance acquise aux fluoroquinolones ou d'impossibilité de réaliser une bithérapie orale avec les molécules de première ligne)
Amikacine Ciprofloxacine Moxifloxacine	Clarithromycine Tigécycline

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
Amikacine[1]	16	16		**1.** La posologie de l'amikacine proposée pour le traitement des infections à MNT est une posologie particulière (voir Annexe 9). **2.** Les souches ne doivent pas être rendues « sensibles » avant 14 jours d'incubation : - lecture précoce pour la détection de la résistance acquise (dès positivité du témoin sans antibiotique vers J3-J4) - lecture tardive pour la détection de la résistance inductible par production naturelle de la méthylase Erm (39) retrouvée chez certaines espèces au sein du complexe *M. fortuitum* (augmentation de la CMI entre J3 et J14). **3.** En cas de résistance aux fluoroquinolones sans antécédent de traitement, le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistante phénotypique, transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.
Clarithromycine[2]	2	2	4	
Ciprofloxacine[3]	1	1		
Moxifloxacine[3]	1	1		
Tigécycline	0,5	0,5		

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 6. *Mycobacterium abscessus* complex

M. abscessus complex inclut les sous-espèces suivantes : *M. abscessus* subsp. *abscessus, M. abscessus* subsp. *bolletii* et *M. abscessus* subsp. *massiliense.*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits.
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton sans OADC.
Inoculum : 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL.
Incubation : atmosphère normale, 30 ± 2 °C.
Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686.
Lecture : 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine pour vérifier la présence d'une résistance inductible).

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme phénotypique et/ou tests génotypiques) n'est justifiée que si tous les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement médical est envisagé.

Tests génotypiques :
Lorsqu'un traitement est envisagé, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique n'est pas systématique en l'absence d'antécédent de traitement. Dans ce cas, la détermination de la sensibilité aux antibiotiques par méthode génotypique peut être suffisante si elle ne révèle pas la présence de mutation de résistance aux macrolides (résistance acquise à haut niveau) ou aux aminosides. Conclusion de l'analyse proposée pour ce cas : « En l'absence d'antécédent de traitement, l'antibiogramme phénotypique n'a pas été réalisé, mais l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité (ou résistance inductible, à sélectionner selon le sequevar *erm41*) à la clarithromycine et à l'amikacine. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). ».

Indications de réalisation d'un antibiogramme phénotypique :
- en présence d'antécédent de traitement par au moins l'une des familles d'antibiotiques utilisées pour le traitement (durée de traitement ≥ 1 mois durant l'année précédant le diagnostic) ;
- pour un patient en cours de traitement pour une infection à *M. abscessus, M. massiliense*, ou *M. bolletii*, lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement ;
- si les tests génotypiques réalisés indiquent la présence d'une résistance aux macrolides (résistance acquise à haut niveau) ou aux aminosides.

Liste standard	Liste complémentaire
Amikacine Clarithromycine Tigécycline	

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	**R >**	**ZIT**	
Résistance naturelle inductible à la clarithromycine pour les sequevars *erm41 abscesssus* T28 et *erm41 bolletii*. Sensibilité naturelle à la clarithromycine pour les sequevars *erm41 massiliense* et *erm41 abscessus* C28. Résistance naturelle à la tobramycine, ciprofloxacine, moxifloxacine, doxycycline, minocycline, et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour l'imipénème, la céfoxitine, et le linézolide.				
Amikacine[1,2]	16	16	32	**1**. En cas de résistance à l'amikacine (ou si la CMI se situe en ZIT) sans antécédent de traitement : le résultat phénotypique doit être vérifié en répétant le test et en réalisant une détection génotypique de la résistance. Pour les résultats en ZIT, rendre résistant en cas de résistance génotypique. Transmettre la souche au CNR en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique et vice-versa) ou en cas de sensibilité génotypique pour un résultat en ZIT. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat. **2.** La posologie de l'amikacine proposée pour le traitement des infections à MNT est une posologie particulière (voir Annexe 9). **3**. Les souches ne doivent pas être rendues « sensibles » avant 14 jours d'incubation : - lecture précoce pour la détection de la résistance acquise (dès positivité du témoin positif sans antibiotique vers J3-J4) : à confronter à l'étude du gène *rrl* - lecture tardive pour la détection de la résistance de type inductible *erm41* (augmentation de la CMI entre J3 et J14). En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène *rrl*, le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. Pour les résultats en ZIT, rendre résistant en cas de résistance génotypique. Transmettre la souche au CNR en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique et vice-versa) ou en cas de sensibilité génotypique pour un résultat en ZIT. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.
Clarithromycine[3]	2	2	4	
Tigécycline	1	1		

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

2. 7. *Mycobacterium chelonae* complex

M. chelonae complex inclut les espèces suivantes : *M. chelonae, M. franklinii, M. immunogenum, M. salmoniphilum, M. saopaulense* et *M. stephanolepidis.*

Les concentrations critiques listées dans ce chapitre s'appliquent pour l'espèce *M. chelonae* sans aucune réserve. Pour les autres espèces du complexe *M. chelonae*, ces concentrations critiques peuvent également être utilisées, mais il existe peu de données sur leur validité.

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits.
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton sans OADC.
Inoculum : 5×10^4 à 1×10^6 UFC/mL.
Incubation : atmosphère normale, 30 ± 2 °C.
Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686.
Lecture : 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine pour vérifier la présence d'une résistance inductible).

Indications de réalisation d'un antibiogramme :
- dans tous les cas, lorsque les critères d'infection sont réunis et qu'un traitement est envisagé ;
- pour un patient en cours de traitement, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement.

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine Tobramycine	Tigécycline

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
Clarithromycine[1]	2	2	4	**1**. Les souches ne doivent pas être rendues « sensibles » avant 14 jours d'incubation : - lecture précoce pour la détection de la résistance acquise (dès positivité du témoin positif sans antibiotique vers J3-J4) : à confronter à l'étude du gène *rrl* - lecture tardive pour confirmer la sensibilité observée à J3-J4. En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène *rrl*, le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat. **2**. En cas de résistance à la tobramycine (ou si la CMI se situe en ZIT) sans antécédent de traitement : le résultat phénotypique doit être vérifié en répétant le test et en réalisant une détection génotypique de la résistance. Pour les résultats en ZIT, rendre résistant en cas de résistance génotypique. Transmettre la souche au CNR en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique et vice-versa) ou en cas de sensibilité génotypique pour un résultat en ZIT. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.
Tigécycline	1	1		
Tobramycine[2]	4	4	8	

Propositions de conclusions détaillées à joindre aux résultats d'antibiogramme (y compris pour les laboratoires spécialisés, en particulier le CNR) disponibles sur le site de la SFM.

ANNEXE 1

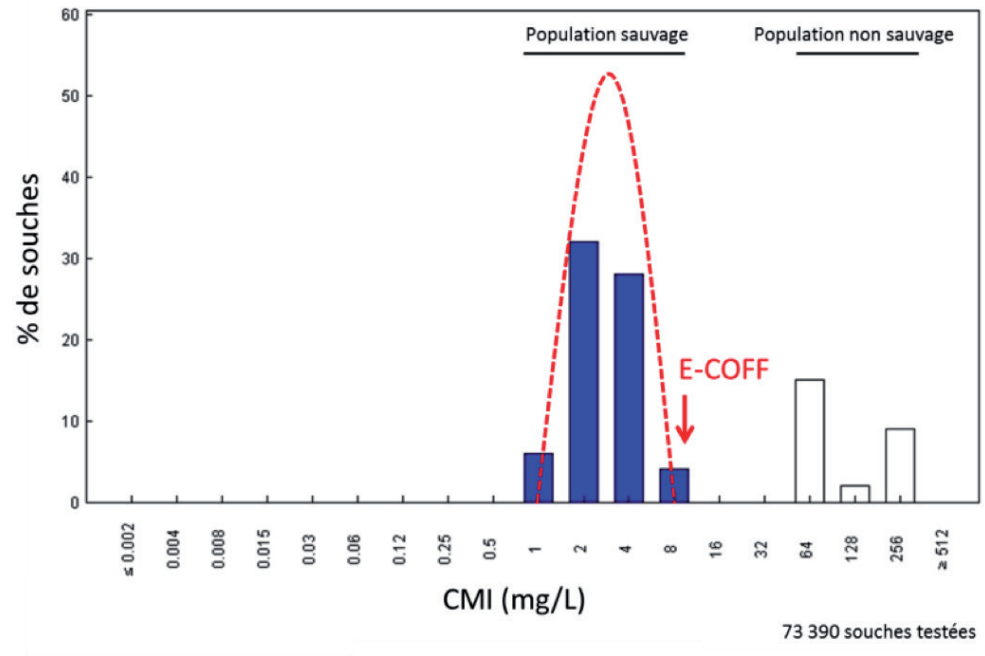
La Concentration Critique Epidémiologique ou ECOFF ou cut-off épidémiologique

L'ECOFF correspond pour un couple antibiotique/espèce, à la concentration qui sépare la population sauvage de celle exprimant phénotypiquement un mécanisme de résistance (dite non sauvage) : elle est établie par l'EUCAST sur la base des répartitions des CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'un grand nombre de souches sauvages d'une espèce donnée (les distributions et les ECOFFs correspondants sont accessibles sur une base de données spécifique de l'EUCAST).

Il est fixé visuellement par analyse de la distribution des CMI (valeur la plus élevée de la population sauvage) ou par approche statistique à l'aide du programme ECOFFinder (www.eucast.org) : elle correspond dans la plupart des cas à la valeur de CMI qui comprend 99 % des souches de la population sauvage.

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

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



L'attribution d'une valeur d'ECOFF nécessite l'agrégation d'au moins 5 distributions indépendantes validées, avec une valeur modale concordante. Une valeur « provisoire » d'ECOFF (TECOFF, ou Tentative ECOFF) peut être attribuée si l'on dispose de 3 ou 4 distributions indépendantes validées avec une concordance sur la valeur modale des distributions. La procédure établie pour définir les valeurs d'ECOFF est consultable sur le site de l'EUCAST.

ANNEXE 2

La Zone d'Incertitude Technique (ZIT) de l'antibiogramme

Définition et rationnel de la ZIT

Un des objectifs recherchés par la modification des catégories cliniques était de dissocier la notion d'incertitude technique (précédemment associée à la catégorie « intermédiaire ») de la catégorisation clinique elle-même. Le CA-SFM a ainsi introduit en 2020 les « Zones d'Incertitude Technique (ZIT) », traduction des « Area of Technical Uncertainty (ATU) » de l'EUCAST.

Toute mesure d'un paramètre biologique fait l'objet d'une variabilité aléatoire et d'une variabilité systématique : l'antibiogramme ne fait pas exception.

- Les **variations systématiques** sont limitées au maximum par i) la standardisation et la robustesse des techniques utilisées pour la réalisation de l'antibiogramme (détermination des CMI par microdilution en milieu liquide selon la norme ISO 20776-1 et méthode EUCAST proposée pour la diffusion en milieu gélosé), ii) l'exigence des normes imposées aux fabricants pour les réactifs (bouillons, géloses, disques…), et iii) la vérification par les contrôles de qualité effectués au laboratoire de la justesse des résultats obtenus.
- Cependant, quel que soit le niveau de maîtrise dont dispose le laboratoire pour les techniques d'antibiogramme utilisées, la détermination d'une CMI et la mesure d'un diamètre restent soumises à une **variation aléatoire** impossible à réduire en dessous d'une certaine limite. L'incertitude de mesure qui en résulte est estimée à ± 1 dilution autour de la valeur cible pour les CMI et à ± 3-4 mm pour la mesure des diamètres d'inhibition. Les concentrations et les diamètres critiques sont établis de telle sorte que la catégorisation clinique soit le moins possible impactée par l'incertitude de mesure. Cependant, l'analyse des données recueillies par l'EUCAST au fil des années a permis d'identifier quelques couples antibiotique/bactérie pour lesquels la reproductibilité des résultats pose problème lorsque les CMI ou les diamètres mesurés sont proches des valeurs critiques.

La ZIT ne doit pas être confondue avec l'incertitude de la mesure : l'incertitude de mesure concerne tous les couples antibiotique/bactérie et englobe toute la plage de mesure, alors que la ZIT ne s'applique qu'à un nombre très limité de couples antibiotique/bactérie et ne couvre qu'une courte plage de diamètres (1 à 4 mm le plus souvent) ou de CMI (à une exception près, une seule valeur de dilution). De plus, la ZIT ne se substitue pas à la catégorisation clinique « brute » associée à la détermination de la CMI ou à la mesure de diamètre. Elle ne correspond pas à une catégorisation clinique supplémentaire : elle constitue un *warning* indiquant au laboratoire une **incertitude portant sur la catégorisation clinique** lorsque la valeur de diamètre ou de CMI obtenue se situe dans la ZIT. Ne pas tenir compte du *warning* que constitue la ZIT expose le laboratoire au risque de rendre un résultat erroné [risque d'erreur majeure (fausse résistance) ou risque d'erreur très majeure (fausse sensibilité)].

Les principales situations pour lesquelles la variabilité technique peut engendrer une incertitude portant sur le résultat de la catégorisation clinique sont les suivantes (voir Figures 1 et 2) :

- Lorsque les distributions de la population sauvage et de la population résistante sont contiguës, voire partiellement superposées (ex : *Enterobacterales* & ceftaroline, *H. influenzae* dont les PLP sont modifiées & certaines β-lactamines).
- Lorsqu'il existe un problème spécifique de reproductibilité de la mesure pour des valeurs proches des valeurs critiques (ex : *Enterobacterales* & CMI de la pipéracilline-tazobactam).
- Lorsque la valeur critique coupe la population résistante (ex : *Enterobacterales* & amoxicilline-acide clavulanique).
- Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage. Sauf très rares exceptions, les valeurs critiques sont établies de manière à éviter systématiquement cette situation. Par exemple, pour le couple particulier *Pseudomonas* & colistine, le CA-SFM a décidé de conserver une ZIT à 4 mg/L, avec une concentration critique à 2 mg/L, contrairement à l'EUCAST qui propose désormais une concentration critique à 4 mg/L. En effet, pour ce couple antibiotique/bactérie, une CMI à 4 mg/L correspondant à l'ECOFF (voir Annexe 1), les souches avec une CMI inférieure ou égale à 4 mg/L ne présentent pas de mécanismes de résistance à cet antibiotique, mais les souches dont la CMI est égale à 4 mg/L sont rares (Figure 2G). Par ailleurs, les prérequis PK/PD sont impossibles à atteindre pour cette valeur de CMI rendant incertain le succès thérapeutique. Au vu de la variation aléatoire inhérente à la technique de mesure et au regard de l'impact sur l'efficacité thérapeutique, cette ZIT correspond donc bien à un *warning* pour le bactériologiste, devant susciter un dialogue biologiste-clinicien.

Conduite à tenir pour les résultats en ZIT

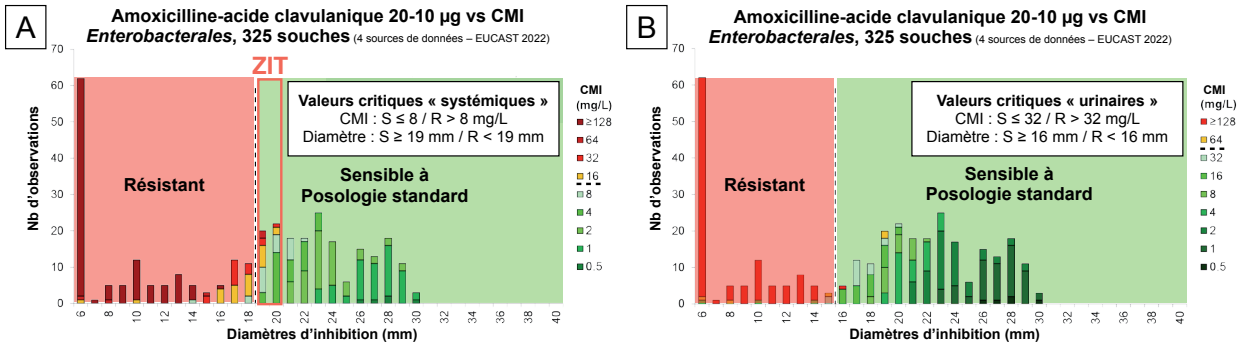
L'EUCAST propose différentes options lorsqu'un résultat se situe en ZIT, mais contrairement à l'EUCAST, le CA-SFM n'estime pas souhaitable de dégrader dans la catégorie clinique immédiatement inférieure la réponse S, SFP ou R pour un antibiotique lorsque le résultat se situe en ZIT. Outre le risque qu'elle tende à devenir systématique dans certains laboratoires, cette pratique aurait aussi pour conséquence d'impacter significativement – au moins pour certains couples antibiotique/bactérie – la surveillance épidémiologique de la résistance. De plus, si le laboratoire décide de ne pas poursuivre les investigations, il est préférable de signaler que le résultat se situe en zone d'incertitude technique plutôt que d'occulter le résultat.

Si nécessaire et chaque fois que possible, un résultat en ZIT donnera l'opportunité au bactériologiste d'entrer en contact avec le clinicien. Le choix de l'une ou l'autre des différentes options possibles suivantes s'effectuera en fonction du contexte : nature de l'échantillon, gravité de l'infection, nombre d'autres antibiotiques restant actifs, place de l'antibiotique concerné dans l'arsenal thérapeutique, possibilité d'un dialogue biologiste-clinicien.

- **Répéter le test** : cette option n'a de sens que s'il y a lieu de penser qu'une erreur technique puisse être en cause (ex : inoculum ou contrôle de qualité interne non conforme, disques ou bandelettes mal déposés).
- **Inclure la ZIT dans le rapport** : attirer l'attention sur l'incertitude d'un résultat est fréquent en biologie. Cette option peut s'avérer nécessaire lorsqu'aucun test alternatif n'est disponible au laboratoire ou lorsque le biologiste n'estime pas utile de poursuivre les investigations après examen du contexte.
- **Utiliser un test alternatif (CMI[1], test génotypique…)** : cette option est pertinente si l'antibiogramme ne fournit que peu d'alternatives thérapeutiques, ou si le résultat de l'antibiotique concerné est jugé important. En cas de souche multirésistante, la réalisation d'un test complémentaire peut aussi être l'occasion de tester des antibiotiques de deuxième ligne (antibiotiques des listes complémentaires si seuls des antibiotiques de la liste standard ont été testés en première intention). Pour certains couples antibiotique/bactérie, la ZIT ne concerne que les diamètres : dans ce cas, la détermination de la CMI permet de « résoudre » la ZIT. Mais pour d'autres couples antibiotique/bactérie, la ZIT peut aussi concerner les CMI : si la CMI se situe aussi en ZIT, il est dans ce cas préférable de rendre l'incertitude plutôt que la catégorisation « brute » du résultat.

L'Annexe 7 propose quelques exemples dont les laboratoires peuvent s'inspirer pour la formulation des comptes rendus lorsque des résultats se situent en ZIT.

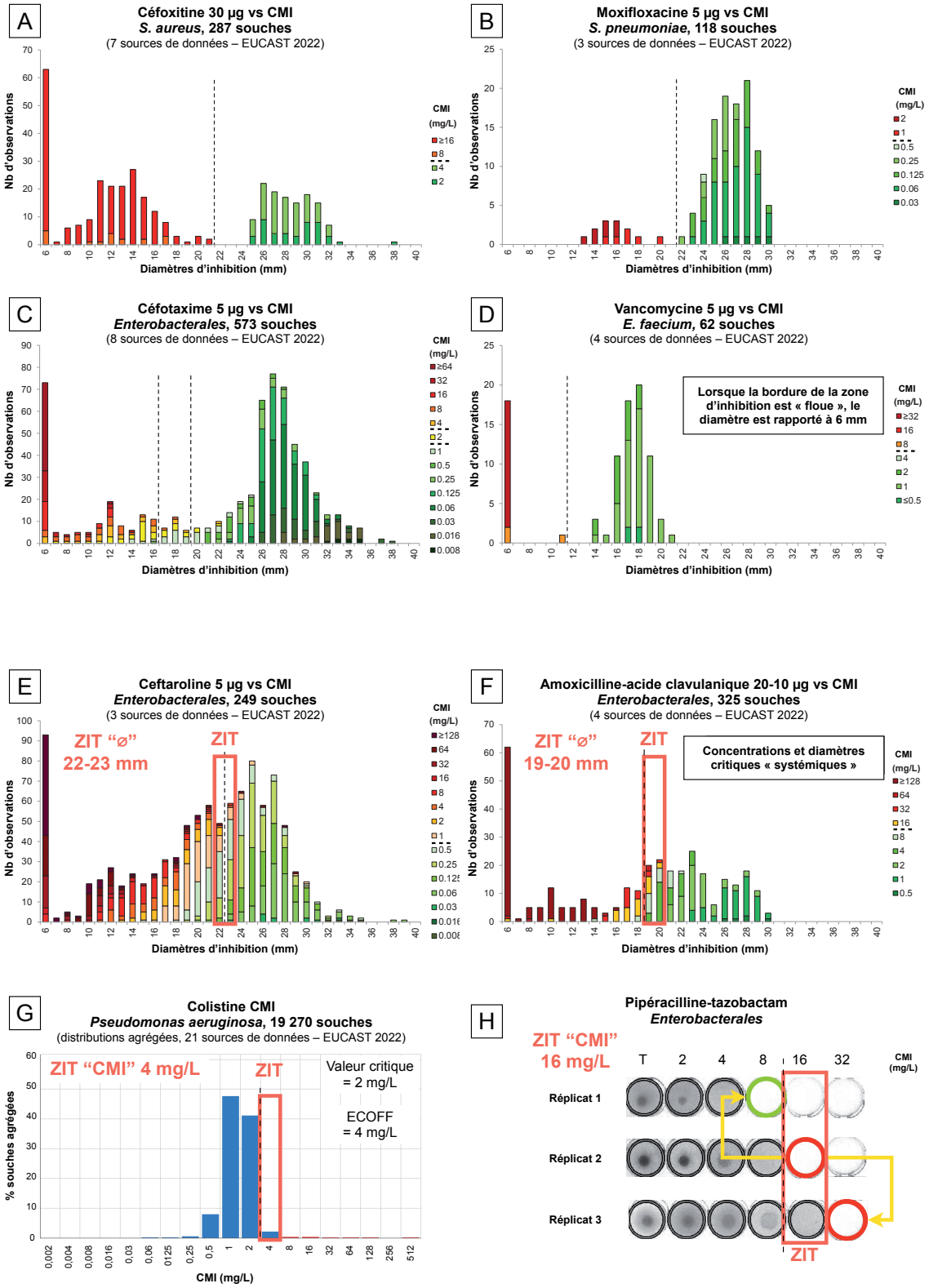
Figure 1. Cas particulier du couple *Enterobacterales* & amoxicilline-acide clavulanique.



À la question « Comment peut-on être à la fois en ZIT et sensible à posologie standard », il est nécessaire de comprendre que la ZIT n'est pas une catégorisation clinique en soi. La ZIT est un *warning* pour nous indiquer que dans la zone considérée, il existe un risque élevé que la catégorisation clinique soit erronée. À ce titre, l'exemple *Enterobacterales* & amoxicilline-acide clavulanique dans le cadre des infections systémiques (A) est intéressant : avec les diamètres critiques « systémiques », tenir compte de la ZIT (sur la plage de diamètres 19-20 mm) permet de limiter le risque de résultat faussement sensible.
Par contre, avec les diamètres critiques « urinaires » (B), les populations sauvages et résistantes sont beaucoup mieux séparées et la ZIT n'est pas nécessaire.

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

Figure 2. Quelques exemples pour comprendre si une ZIT est nécessaire ou non.



Lorsque les catégorisations des distributions obtenues par la méthode de diffusion sont concordantes avec celles obtenues par la détermination des CMI, définir une ZIT n'est pas utile (A à D). Il est en revanche nécessaire d'établir une ZIT si les populations sauvages et résistantes sont chevauchantes (E), si les concentrations ou les diamètres critiques coupent la population résistante (F) ou sauvage (G), ou lorsqu'il existe un manque accru de reproductibilité de la mesure dans la zone proche des concentrations ou des diamètres critiques cliniques (H). Par exemple, pour une souche d'*Enterobacterales* avec une CMI cible de pipéracilline-tazobactam à 16 mg/L, la fréquence des résultats obtenus à 8 mg/L ou 32 mg/L pour différents réplicats de la même souche est élevée.

ANNEXE 3

Antibiogramme en l'absence de concentration critique clinique

Pour certains couples antibiotique/bactérie ou pour certains genres bactériens (ou espèces), l'EUCAST n'a pas encore déterminé de concentrations critiques cliniques. Des travaux sont en cours pour certains d'entre eux (*Nocardia* par exemple), mais pour d'autres espèces ou genres bactériens plus rarement isolés comme *Erysipelothrix rhusiopathiae*, ou *Capnocytophaga* spp., il est probable que des concentrations critiques cliniques spécifiques ne puissent jamais être déterminées.

L'antibiogramme doit-il être réalisé ?

Pour une bactérie isolée d'un échantillon clinique, identifiée au rang de genre/espèce et dépourvue de concentrations critiques cliniques, l'utilité de réaliser un antibiogramme repose sur un ensemble d'arguments, cliniques [présentation clinique, nature de l'échantillon et localisation anatomique] et microbiologiques [pathogénicité de la bactérie (se référer à la littérature disponible sur le sujet), abondance relative (dénombrement quantitatif ou semi-quantitatif), bactérie isolée dans un seul prélèvement ou à partir de plusieurs échantillons, bactérie isolée en culture pure ou associée dans le(s) même(s) échantillon(s) à d'autres microorganismes]. La présence d'une culture mixte, en particulier si la bactérie est isolée au sein d'une flore, doit interroger le biologiste sur le caractère pathogène de la bactérie et l'intérêt de documenter sa sensibilité aux antibiotiques.

Pour un certain nombre de situations, les éléments à disposition du laboratoire peuvent aboutir à la conclusion que l'antibiogramme est inutile (« Antibiogramme non réalisé »). Cependant, même si le laboratoire juge initialement que la réalisation d'un antibiogramme semble indiquée, une discussion préalable avec le clinicien en charge du patient permet souvent d'éviter de réaliser inutilement l'antibiogramme quand la situation clinique n'est pas en faveur d'un processus infectieux.

Quelles molécules tester ?

Si la décision finalement retenue est celle de réaliser l'antibiogramme, se pose alors la question du choix des molécules à tester. La consultation des tableaux des résistances naturelles au chapitre 2 peut permettre dans un premier temps d'écarter des molécules dépourvues d'intérêt pour la bactérie isolée (ne pas tester, ou possibilité de rendre d'emblée « résistant » si l'antibiotique doit figurer sur le compte rendu).

Ensuite, l'analyse de la littérature disponible, de même que l'analyse des résultats (antibiotiques testés et niveaux de CMI obtenus) précédemment obtenus pour d'autres patients avec ce type de bactérie, permettent de faire le tri entre les molécules potentiellement actives sur la bactérie isolée et celles qui semblent systématiquement résistantes.

En l'absence de concentrations critiques cliniques, la méthode des disques n'est pas valable, car en l'absence de corrélation préétablie entre diamètres et CMI, il n'est pas possible d'interpréter la valeur du diamètre obtenu. Toutefois, si le contexte clinique et le délai attendu pour le rendu des résultats le permettent, cette méthode peut parfois constituer une aide à la décision lors de la sélection des molécules à tester : i) les antibiotiques pour lesquels la culture pousse jusqu'au contact du disque peuvent *a priori* être écartés du panel retenu pour les tests avec détermination des CMI, ii) la présence d'une grande zone d'inhibition pour certaines molécules peut éventuellement conforter le choix des antibiotiques dont la détermination des CMI est envisagée.

Par ailleurs, la discussion entre le biologiste et le clinicien et l'analyse du contexte clinique (traitements en cours ou envisagés, contre-indications…) permettent aussi très souvent de restreindre au strict minimum la liste des molécules utiles à tester pour un antibiogramme « ciblé » et « sur mesure ».

Pour aider le biologiste dans le choix des antibiotiques à tester, des fiches pratiques ont été rédigées pour un premier panel de quelques bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques, régulièrement retrouvées en pathologie humaine. Le Tableau 1 ci-après récapitule les principales molécules d'intérêt qui peuvent être testées pour celles-ci, et des liens hypertextes permettent d'accéder aux fiches contenant notamment l'analyse détaillée de la littérature.

Comment réaliser l'antibiogramme ?

Pour les bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques, l'antibiogramme s'appuie exclusivement sur la détermination fiable et reproductible d'une CMI. Pour déterminer la CMI, les méthodes commercialisées (ex : tests unitaires par microdilution en milieu liquide ou bandelettes à gradient de concentration) peuvent être utilisées en respectant les recommandations du fabricant : pour un certain nombre de bactéries, les notices techniques précisent le milieu à utiliser, la densité de l'inoculum, ainsi que les conditions et les durées d'incubation.

Les fiches pratiques en lien avec les bactéries listées dans le Tableau 1 intègrent également les éléments méthodologiques proposés pour la réalisation technique de l'antibiogramme.

Comment interpréter les résultats de CMI ?

L'interprétation des résultats (Figure 1) repose sur la confrontation des CMI obtenues :

- avec les concentrations critiques « PK/PD » non reliées à une espèce lorsqu'elles existent (se référer au chapitre 4, ainsi qu'à l'Annexe 9 pour les posologies),

- à défaut, avec les distributions de CMI et/ou les ECOFFs des couples antibiotique/bactérie testés lorsqu'ils sont établis (ces informations sont accessibles sur la base de données de l'EUCAST : voir Figure 2) et avec les données disponibles pour des bactéries apparentées.

1- Des concentrations critiques « PK/PD » sont disponibles pour la molécule considérée

- Si la CMI est inférieure ou égale à la concentration critique « PK/PD », répondre qu'il est possible d'utiliser l'antibiotique avec précaution, en précisant la posologie correspondante (posologie standard ou forte posologie).
- Si la CMI est supérieure à la concentration critique « PK/PD », répondre que l'utilisation de l'antibiotique est déconseillée (ou rendre résistant).

2- En l'absence de concentration critique « PK/PD »

- Il convient de vérifier dans un premier temps si des distributions de CMI et/ou des ECOFFs ont été établis pour les couples antibiotique/bactérie correspondants (disponibilité de distributions de CMI dans la base de données de l'EUCAST[1] ou dans la littérature). Lorsque ces informations sont disponibles, une CMI supérieure à l'ECOFF (ou une CMI n'appartenant pas à la distribution des souches sauvages), doit conduire à déconseiller l'utilisation de la molécule.
- Si la CMI appartient à la distribution des souches sauvages pour le couple antibiotique/bactérie à tester ou si cette information n'est pas disponible, il convient alors de se référer aux valeurs d'ECOFF disponibles pour des espèces proches et disposant d'une concentration critique clinique pour la molécule considérée (voir la base de données de l'EUCAST et les concentrations critiques spécifiques d'espèces). Lorsque la CMI obtenue est inférieure ou égale à l'ECOFF de bactéries apparentées (autrement dit, lorsque la CMI obtenue est compatible avec une catégorisation « sensible » pour des espèces apparentées), répondre qu'il est possible d'utiliser l'antibiotique avec précaution ; dans le cas contraire, il est préférable de déconseiller l'utilisation de la molécule.
- Prenons l'exemple particulier d'une souche de *Arcanobacterium haemolyticum* et de l'érythromycine. Il n'existe pas de concentration critique « PK/PD » pour cette molécule et aucune distribution de CMI n'est disponible pour ce couple antibiotique/bactérie. En comparant la CMI obtenue (0,5 mg/L par exemple) avec les concentrations critiques cliniques de bactéries apparentées et leurs distributions de CMI, nous pouvons constater que la plupart des bactéries à Gram positif sont considérées comme sensibles à l'érythromycine pour des CMI ≤ 0,5 mg/L (*Bacillus* spp.) ou ≤ 1 mg/L (*Staphylococcus* spp., *Listeria monocytogenes*). Il est ainsi raisonnable de penser que pour cette souche, l'érythromycine peut être utilisée avec précaution.

Formulation des résultats

La CMI peut être rendue (sans obligation), mais la formulation des résultats doit prendre en compte le fait que les CMI ne sont pas comparées avec des concentrations critiques cliniques pour lesquelles la catégorisation « sensible » correspond à la définition d'une forte probabilité de succès thérapeutique. Il est donc recommandé d'employer une formulation avec les termes « utilisation possible avec précaution » (en précisant le cas échéant la posologie). Si le SIL ne permet pas une telle formulation, le terme « sensible » peut être utilisé, mais il est alors recommandé d'accompagner le résultat avec un commentaire (voir exemple de la Figure 3). Lorsque le résultat obtenu ne permet pas d'envisager l'utilisation de la molécule, employer la formulation « utilisation déconseillée » ou rendre « résistant ».

Dans certains cas, il peut être très difficile de donner une appréciation correcte du « profil de sensibilité » : il est alors probablement plus raisonnable de rendre la CMI obtenue sans se prononcer sur la « catégorisation » de la molécule, ou de décourager l'usage de la molécule par un commentaire approprié, notamment si d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles.

[1] Pour certains couples antibiotique/bactérie, la database de l'EUCAST fait mention d'un TECOFF : il s'agit d'une valeur d'ECOFF provisoirement attribuée (« T » pour « Tentative ECOFF »), en attendant qu'un nombre suffisant de distributions indépendantes soient disponibles et validées (voir Annexe 1).

Tableau 1. Molécules d'intérêt[1] pour certaines bactéries dépourvues de concentrations critiques clinique.

	Pénicilline G	Amoxicilline	Amoxicilline-acide clavulanique	Pipéracilline-tazobactam	Céfotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Céfépime	Imipénème	Méropénème	Amikacine	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine	Gentamicine	Vancomycine	Clindamycine	Doxycycline / Minocycline	Daptomycine	Rifampicine	Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Abiotrophia defectiva[2]	✓	✓				✓							✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Aggregatibacter spp.		✓	✓		✓	✓						✓			✓						✓
Bordetella non *pertussis*			✓				✓		✓		✓	✓						✓			
Capnocytophaga spp.		✓	✓		✓	✓			✓	✓		✓						✓			
Cardiobacterium spp.		✓				✓			✓	✓		✓			✓						✓
Comamonas spp.				✓			✓		✓	✓		✓	✓		✓						✓
Delftia spp.				✓			✓		✓	✓		✓			✓						
Eikenella corrodens		✓	✓	✓	✓	✓						✓	✓								✓
Erysipelothrix rhusiopathiae	✓	✓				✓						✓					✓		✓		
Gemella spp.[2]	✓	✓			✓	✓							✓		✓	✓	✓			✓	
Granulicatella adiacens[2]	✓	✓				✓							✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Mannheimia haemolytica	✓	✓	✓									✓	✓					✓			✓
Moraxella non *catarrhalis*			✓		✓							✓						✓			
Rhizobium radiobacter				✓			✓	✓	✓	✓		✓	✓								

[1] Les molécules dont le testing peut être utile sont indiquées avec la marque « ✓».

[2] Pour *Abiotrophia defectiva, Gemella* spp. et *Granulicatella adiacens*, la CMI de la gentamicine doit être comparée avec le seuil à 128 mg/L utilisé pour les streptocoques. Le compte rendu peut également faire l'objet d'un commentaire identique à celui utilisé pour les aminosides avec les streptocoques [voir chapitre A/B/C/G ou « autres » (non pneumocoque)].

Le CA-SFM remercie le Dr Marie-Sarah Cayette du CHU de Limoges pour sa contribution majeure à la rédaction des « fiches pratiques » mises à disposition des utilisateurs pour les bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques.

Figure 1. Conduite à tenir pour les antibiogrammes en l'absence de concentration critique clinique.

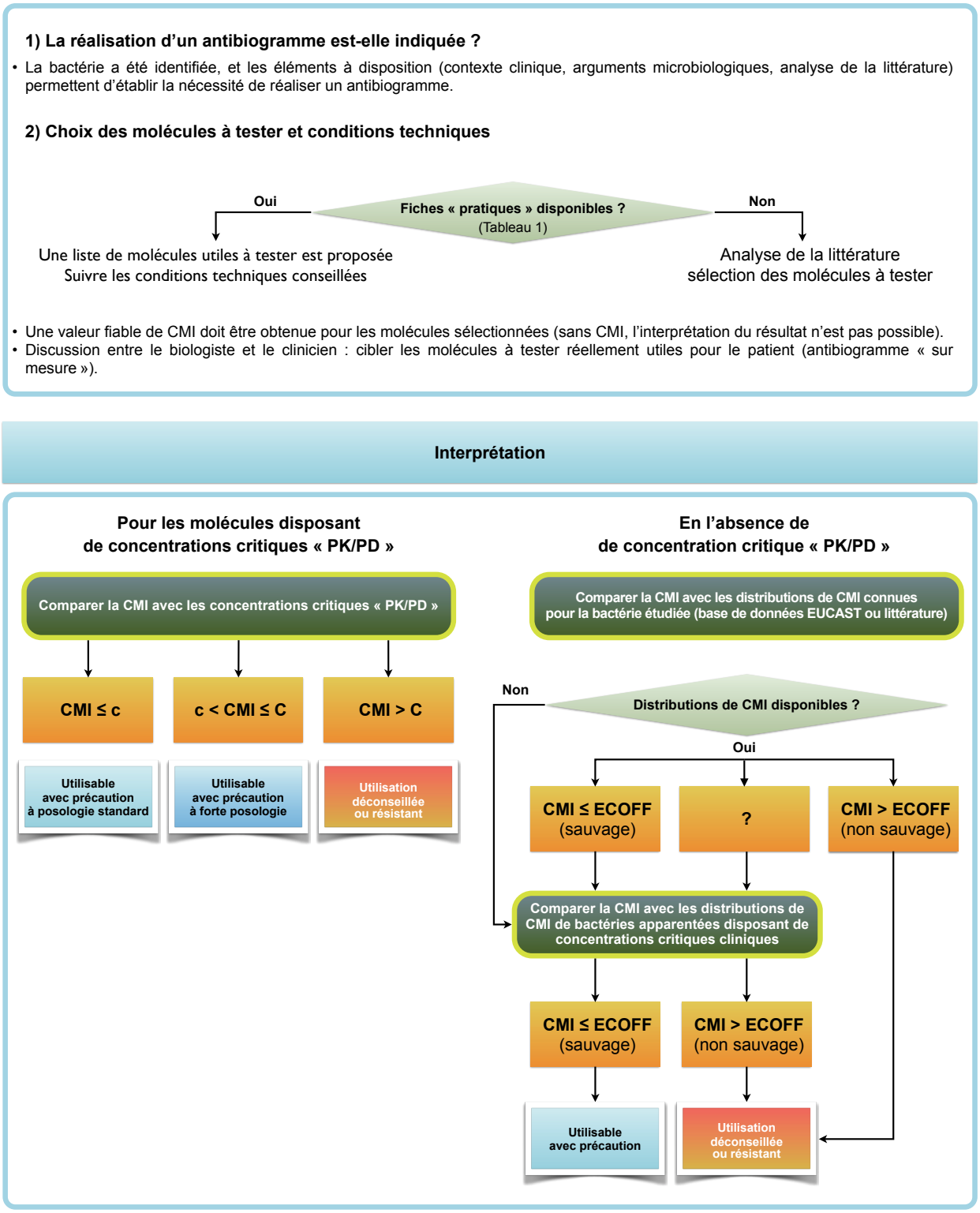
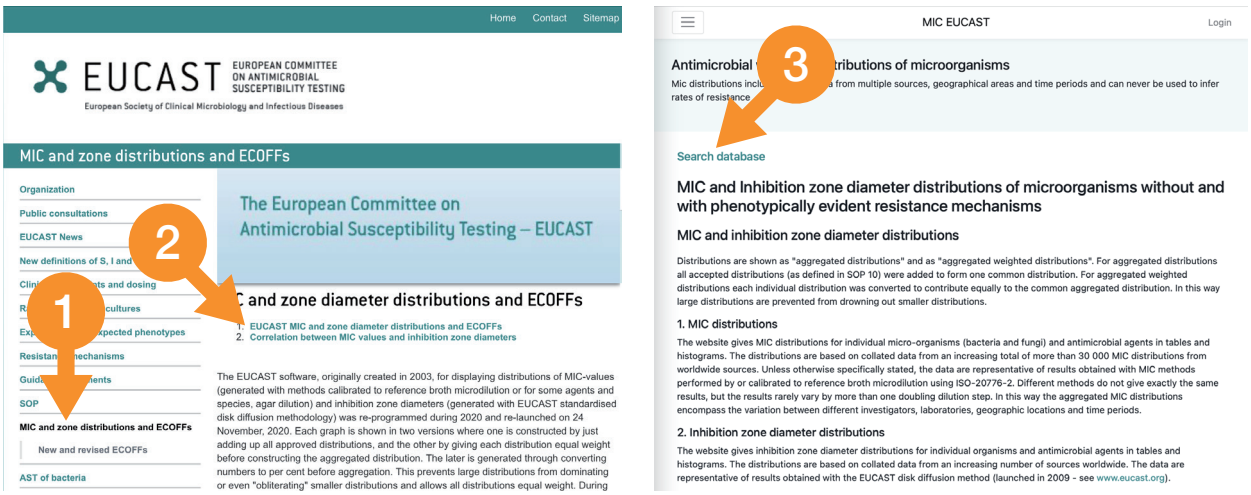


Figure 2. Accéder aux distributions de CMI de la database de l'EUCAST.

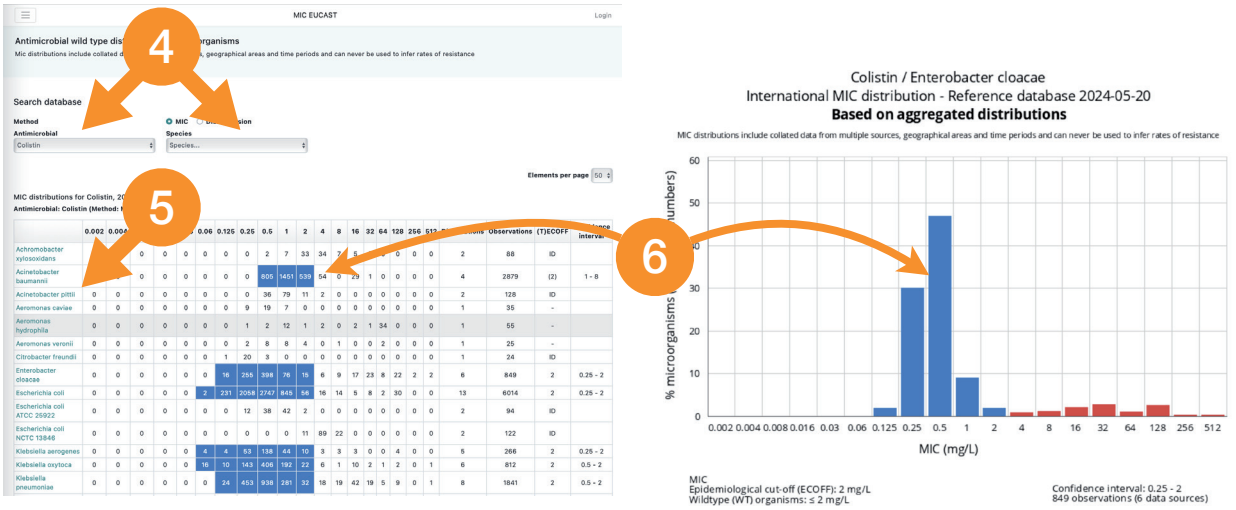
Depuis le site de l'EUCAST
EUCAST MIC and zone distributions and ECOFFs

Ou directement depuis la database
Search database



Possibilité de chercher par antibiotique ou par espèce

Distributions de CMI



Pour accéder aux distributions de CMI de la database de l'EUCAST :

- Depuis le site de l'EUCAST, cliquer sur MIC and zone distributions and ECOFFs (1 et 2).
- Sur la page d'accueil de la database, cliquer sur « Search database » (3).
- Possibilité de chercher les distributions par antibiotiques ou par espèces (4).
- Cliquer sur la ligne correspondante (nom de l'espèce) pour accéder à la distribution (5).
- Lorsque des valeurs d'ECOFF ont été établies, les valeurs de CMI correspondant à la distribution des souches sauvages apparaissent en bleu (6).

Figure 3. Exemple de présentation des résultats pour les antibiogrammes de bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques

SIL

Antibiotiques	CMI (mg/L)	Lettres
Amoxicilline iv (valeur PK/PD disponible)	0,25	S
Ciprofloxacine (valeur PK/PD disponible)	0,5	I
Doxycycline (valeur PK/PD disponible)	16	R
Érythromycine (ECOFF)	0,125	S

Transcodage

Compte rendu & serveur de résultats

Antibiotiques	CMI (mg/L)	Interprétations
Amoxicilline iv	0,25	Utilisable avec précaution (à posologie standard)
Ciprofloxacine	0,5	Utilisable avec précaution (à forte posologie)
Doxycycline	16	Utilisation déconseillée
Érythromycine	0,125	Utilisable avec précaution

L'exemple ci-dessus est celui d'un antibiogramme possible pour une souche de *Helcococcus kunzii.* Les molécules testées ne font pas l'objet de résistance naturelle. En l'absence de concentrations critiques cliniques, les concentrations critiques « PK/PD » non reliées à une espèce sont utilisées lorsqu'elles existent (ici : amoxicilline, ciprofloxacine et doxycycline). Pour l'érythromycine, il n'existe ni concentration critique « PK/PD », ni distribution de CMI pour l'espèce *H. kunzii* : la CMI (0,125 mg/L pour cet exemple) est confrontée aux concentrations critiques cliniques de bactéries apparentées et à leurs distributions de CMI. Les valeurs d'ECOFF ou de TECOFF (voir annexe 1) de bactéries à Gram positif apparentées disposant de concentrations critiques cliniques ne sont jamais plus basses que 0,125 mg/L (1 à 4 mg/L pour les entérocoques, 0,25 à 1 mg/L pour la plupart des staphylocoques et des streptocoques et 0,125 mg/L pour *Streptococcus dysgalactiae*), et une CMI à l'érythromycine de 0,125 mg/L permettrait d'obtenir une catégorisation clinique « sensible » pour ces différents genres et espèces. Il est donc raisonnable de considérer que la valeur de CMI obtenue pour l'érythromycine avec cette souche autorise l'utilisation thérapeutique de cette molécule. Le tableau de gauche correspond aux réponses saisies dans le SIL et le tableau de droite correspond à des exemples de formulations possibles, à adapter en fonction du format de sortie des résultats (écran ou papier, format tabulaire ou texte développé).

Exemple de commentaire possible pour un antibiogramme d'une bactérie dépourvue de concentrations critiques cliniques :

Il n'existe pas de concentration critique clinique pour ce microorganisme. L'interprétation est basée sur la comparaison des CMI avec les concentrations critiques PK/PD non reliées à une espèce ou avec les concentrations critiques épidémiologiques des souches sauvages.

ANNEXE 4

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

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

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

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

Les dilutions à mettre en œuvre sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

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

Dilution	Bacilles à Gram négatif	Staphylocoques	Streptocoques
Dilution	1/50e	1/50e	1/5e
Equivalent en gouttes*	15 gouttes / 9 mL NaCl 0,9 %	15 gouttes / 9 mL NaCl 0,9 %	15 gouttes / 1 mL NaCl 0,9 %

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

Méthode directe rapide proposée par l'EUCAST (DRSA ou RAST)

L'EUCAST propose une méthode de détermination rapide de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques (DRSA ou RAST "Rapid Antimicrobial susceptibility Testing"), directement à partir des flacons d'hémoculture positifs. Cette méthodologie est basée sur la technique « classique » de diffusion en milieu gélosé, mais avec un inoculum modifié (125 ± 25 µL du bouillon d'hémoculture non dilué, prélevé entre 0 et 18 h après positivité du flacon) et des instructions de lecture particulière. Cette méthode, validée avec les flacons de plusieurs automates [BACTEC (Becton Dickinson), BacT/ALERT (bioMérieux) et VersaTREK (ThermoFisher)], propose des concentrations critiques spécifiques, adaptées à des temps d'incubation courts de 4, 6 et 8 h pour *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella enterica, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis/faecium, Streptococcus pneumoniae*, et de 6 et 8 h pour *Pseudomonas aeruginosa.* Depuis 2022, l'EUCAST propose également des concentrations critiques associées à une incubation de 16 à 20 h pour tous ces genres/espèces, lorsque les résultats obtenus avec des temps d'incubation plus courts ne sont pas interprétables.
Avec cette méthode, la lecture des diamètres est parfois difficile : si les diamètres ne sont pas suffisamment lisibles ou si les résultats obtenus sont dans la zone d'incertitude technique aux différents temps d'incubation préconisés, il peut être nécessaire de réaliser un antibiogramme « classique » à partir de colonies isolées en milieu gélosé.
Les instructions (méthodologie, contrôles de qualité, concentrations critiques, règles de lecture) doivent être scrupuleusement suivies, et tous les documents correspondants (régulièrement actualisés) doivent être consultés directement sur le site de l'EUCAST (https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures).

[1] Critères de la FDA :
- Concordance de catégorisation > 90 %
- Taux d'erreurs très majeures (R rendu S) < 1,5 %
- Taux d'erreurs majeures (S rendu R) < 3 %

149

ANNEXE 5

Lecture interprétative des antibiogrammes pour les *Enterobacterales*

Les tableaux ci-dessous donnent des exemples pour mettre en œuvre les règles de lecture interprétative qui doivent s'appliquer pour les antibiogrammes d'*Enterobacterales*.

Pour différents mécanismes enzymatiques donnés en exemple, les tableaux présentent les résultats bruts de phénotypes fréquents ou plus rares, ainsi que les interprétations correspondantes.

BLSE uniquement (souche sensible aux carbapénèmes)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S
		1	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	256	0,25	256	0,25	≤0,5
	Interprétation	S	S	S	x	S	x	R	S	R	R	S	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		1	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	1	0,25	1	1	0,25	1	0,25	CMI
	Interprétation	S	S	S	x	S	x	R	S	R	R	S	R	x	x

Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique ou plasmidique (souche sensible aux carbapénèmes)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	R	S	S
		32	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	0,5	0,5	256	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	S	S	x	S	x	R	S	R	S	x	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	SFP	S	SFP	S	S	SFP	S	S / R
		8	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	2	0,25	2	0,5	0,5	2	0,25	CMI
	Interprétation	R	S	S	x	S	x	R	S	R	S	x	R	x	x

OXA-48-like

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		64	8	2	2	4	4	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		64	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x

OXA-48-like + BLSE

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S
		64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
		64	8	2	2	4	4	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
		64	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x

Métalloenzymes (NDM / VIM / IMP)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S / R
		64	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25	1-4
	Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	R	R	R	R	R	S	S	S / R
		64	4	2	2	4	4	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	S	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	R	R	SFP	S	S	S	S / R
		64	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	16	16	4	4	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	S	x	x

Métalloenzymes (NDM / VIM / IMP) + BLSE

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S / R
		64	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	1-4
	Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S / R
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	R	R	R	R	R	R	S	S / R
		64	4	2	2	4	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	R	S	S / R
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	R	R	SFP	S	R	S	S / R
		64	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	16	16	4	4	16	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	R	S	S / R

KPC

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S
		64	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	8	>32	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
		64	0,5	0,5	< 0,06	1	< 0,06	>32	0,25	>32	16	4	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	S	SFP*	S	R	S	R	R	x	R	x	x

CMI — CMI (exprimées en mg/L) habituellement observées pour ces différents types de souches.

S — Sensible à posologie standard

SFP — Sensible à forte posologie

R — Résistant

S / R — En fonction de la CMI, le résultat peut être S (sensible à posologie standard) ou R (résistant).

* — Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.

x — Ne pas rendre le résultat au clinicien.

Masquer les associations avec inhibiteurs de β-lactamase en cas de sensibilité auc molécules « seules » sans l'inhibiteur.
Masquer aztréonam-avibactam et céfidérocol (molécules de dernier recours à préserver) à l'exception des souches productrices de métallo-β-lactamases avec BLSE.
Aucun apport des inhibiteurs de β-lactamase suivants - relebactam et vaborbactam - sur le mécanisme de résisrance des EPC de type OXA-48 like et des métallo-β-lactamases (VIM, NDM ou IMP).

ANNEXE 6

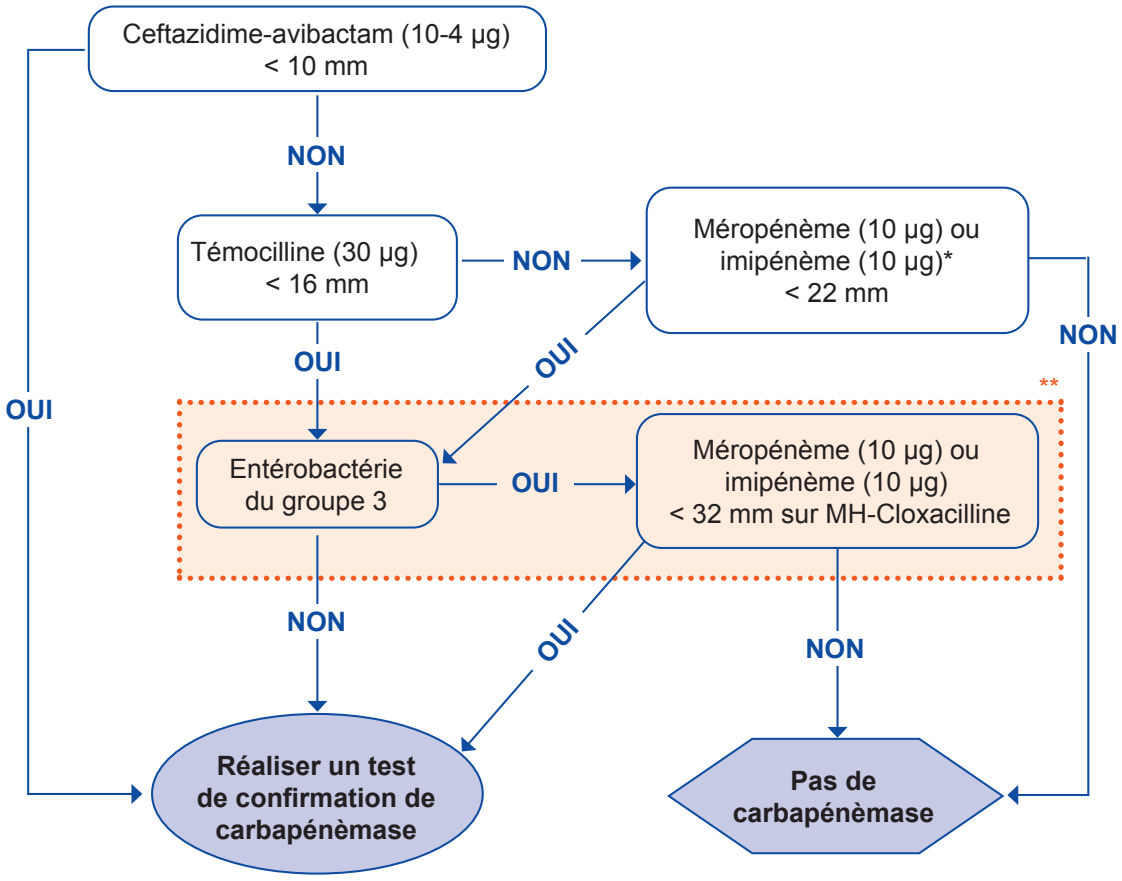
Algorithme phénotypique de criblage des souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémases : recommandations du CA-SFM/EUCAST

Antibiogrammes par diffusion (méthode des disques)

Ces dernières années, l'évolution de l'épidémiologie des EPC a fait apparaitre des souches productrices de carbapénémases possédant des diamètres d'inhibition compatibles avec une catégorisation sensible à tous les carbapénèmes (environ 10 % des souches OXA-48-like ou VIM). Ces souches n'étaient alors pas détectées par l'algorithme décisionnel proposé jusqu'en 2021 dans le CA-SFM.

Le logigramme ci-dessous, établi en collaboration avec le CNR de la résistance aux antibiotiques et proposé depuis la version 2022 du CA-SFM, a été adapté pour pouvoir détecter les souches suspectes de produire une carbapénémase, malgré une catégorisation pouvant être « sensible » aux carbapénèmes. Ce logigramme s'applique uniquement pour la méthode des disques.

En cas de criblage positif, des techniques immuno-chromatographiques ou moléculaires commercialisées permettent de confirmer la suspicion diagnostique, de caractériser et d'identifier les différentes carbapénémases.



* Ne pas tenir compte de l'imipénème pour la famille des *Morganellaceae* (genres *Proteus, Providencia, Morganella*, …).
** Partie optionnelle pour les laboratoires disposant de géloses MH-cloxacilline : si le test du méropénème et de l'imipénème sur gélose MH-cloxacilline est intégré à l'algorithme par le laboratoire, il doit alors être fait d'emblée (en première intention, en même temps que l'antibiogramme) pour ne pas retarder le diagnostic.

Référence : Duque M, Bonnin RA, Dortet L. Comparison of the French novel disc diffusion-based algorithm and the current EUCAST guidelines for the screening of carbapenemase-producing *Enterobacterales*. J Antimicrob Chemother 2024; Feb 27.

Antibiogrammes automatisés (microdilution en milieu liquide)

Avec les techniques automatisées par microdilution en milieu liquide, toute souche présentant une CMI à l'ertapénème ≥ 0,25 mg/L ou catégorisée « sensible à forte posologie » ou « résistante » à au moins un des carbapénèmes testés peut être considérée comme suspecte de produire une carbapénémase.
Généralement, les systèmes automatisés de détection de sensibilité aux antibiotiques surestiment légèrement la résistance aux carbapénèmes (notamment l'ertapénème). Ainsi, le pourcentage d'EPC sensibles à tous les carbapénèmes avec les systèmes automatisés est de l'ordre de 1 à 2 % pour les isolats producteurs d'OXA-48-like et VIM.

ANNEXE 7

Catégorisation clinique et formulation des résultats

Par rapport aux précédentes définitions, la catégorie résistante est inchangée : elle est prédictive d'un échec thérapeutique, même si l'antibiotique est utilisé à la posologie maximale recommandée. La catégorie « sensible » est devenue « sensible à posologie standard », indiquant ainsi que le succès thérapeutique peut être obtenu par l'utilisation d'une posologie habituelle.

La modification majeure correspond à la catégorie « sensible à forte posologie », qui remplace l'ancienne catégorie « intermédiaire ». La définition (complexe et équivoque) de cette dernière indiquait principalement la possibilité d'une efficacité thérapeutique en cas d'utilisation de l'antibiotique à forte posologie, ou en cas d'une forte concentration de l'antibiotique au site infectieux. La catégorie « intermédiaire » correspondait aussi parfois à une incertitude du résultat liée à la technique ou à une incertitude quant à l'efficacité intrinsèque de la molécule. Le regroupement de ces différents concepts sous un même terme et l'impossibilité pour le clinicien de savoir lequel était en cause ont été dissuasifs, avec une assimilation de cette catégorie à la notion de résistance. La catégorie « sensible à forte posologie » indique au clinicien que l'utilisation de l'antibiotique est associée à une probabilité élevée de succès thérapeutique, dès lors que la molécule est administrée à forte posologie ou se concentre fortement au site infectieux (urines par exemple).

Les études PK/PD montrent que, si la posologie est adaptée, les catégories « sensible à posologie standard » et « sensible à forte posologie » sont équivalentes en termes d'efficacité clinique.

Ainsi, le système actuel offre dorénavant deux catégories sensibles, qui ne se distinguent l'une de l'autre que par la posologie à utiliser pour garantir l'efficacité thérapeutique de la molécule.

Les notions d'incertitude sont désormais gérées indépendamment de la catégorisation clinique, avec la zone d'incertitude technique (ZIT) elle-même (voir Annexe 2), ou avec l'ajout d'un commentaire spécifiant l'incertitude quant à l'efficacité de la molécule en l'absence même de mécanisme de résistance (exemple des sulfamides et des entérocoques).

La catégorie « sensible à forte posologie » étant ainsi dépourvue des incertitudes de « l'ancien I », les cliniciens peuvent lui accorder une totale confiance, à la seule condition que les posologies soient dûment adaptées.

Pour cette catégorie, l'EUCAST a retenu la terminologie « *susceptible, high exposure* ».

Cependant, le CA-SFM a choisi de ne pas en proposer une traduction littérale, car le concept de « forte exposition » n'est pas explicite pour les cliniciens français. Afin de souligner que « sensible à forte posologie » peut s'appliquer à la posologie standard pour des antibiotiques fortement concentrés au site infectieux en cas d'infection non sévère (cystite par exemple), un commentaire spécifique peut être ajouté au compte rendu (voir exemple de formulation en légende du Tableau 2).

La présentation des comptes rendus doit impérativement éviter la confusion entre les anciennes catégories et les catégories cliniques actuelles et faciliter la compréhension des résultats par les cliniciens […]. Lorsque le rendu utilise un texte développé, la formulation « sensible à forte posologie » doit venir remplacer l'ancien terme « intermédiaire ». Mais si le nombre de caractères est limité (notamment pour les formats tabulaires), le CA-SFM préconise de ne pas faire apparaître sur les comptes rendus destinés aux cliniciens la lettre « I » utilisée dans le système informatique de laboratoire (SIL) et de la « traduire » par l'acronyme « SFP », voire la lettre « F » (Tableau 2).

Cependant, comme la « flexibilité » des SIL et de leurs combinaisons actuelles avec les serveurs de résultats est souvent 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, dans ce cas, d'accompagner le résultat d'un commentaire donnant une définition claire et sans ambiguïté de la lettre « I » rapportée sur le compte rendu. Cette solution se veut temporaire, en attendant que l'évolution des SIL et des serveurs de résultats concernés permette d'effectuer le paramétrage informatique nécessaire.

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. Les éditeurs de SIL et des interfaces entre SIL et serveurs de résultats sont invités à développer urgemment les possibilités de transcodage de leurs suites logicielles afin que les comptes rendus soient adaptés aux nouvelles catégorisations.

Pour les laboratoires qui en ont la possibilité, le compte rendu peut faire l'objet d'un lien vers le tableau des posologies mis à disposition des cliniciens (espace dédié sur le site intranet de l'établissement par exemple, ou page spécifique d'un site internet du laboratoire) [voir Annexe 9].

Concernant les résultats en ZIT, deux situations peuvent conduire à « l'affichage » de celle-ci sur le compte rendu :

- lorsque le laboratoire décide de ne pas poursuivre les investigations après un résultat en ZIT obtenu avec la méthode des disques (choix préférable à celui d'occulter le résultat) ;
- lorsqu'un résultat basé sur la détermination d'une CMI se situe en ZIT sans autre possibilité de résoudre cette incertitude **[**…**]**.

Le Tableau 2 donne des précisions sur la manière de formuler les résultats en ZIT.

Enfin, il existe des cas particuliers (voir liste exhaustive du Tableau 1 ci-après) pour lesquels les résultats devraient – si possible – être exprimés avec des formulations spécifiques :

- pour certains couples antibiotique/bactérie rendus « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie », leur utilisation est préconisée en association avec d'autres molécules actives ;
- pour quelques autres couples antibiotique/bactérie, les valeurs critiques utilisées permettent uniquement la distinction entre les souches sauvages et les souches non sauvages, sans que le résultat puisse prédire le succès thérapeutique (associé à la définition des catégories « S » et « SFP ») ;
- en l'absence de valeurs critiques cliniques, la formulation des résultats doit prendre en compte le fait que les CMI ne sont pas comparées avec des concentrations critiques cliniques pour lesquelles la catégorisation « sensible » est définie par une forte probabilité de succès thérapeutique, il est donc recommandé de formuler les résultats de manière plus nuancée.

Les Tableaux 1 et 2 ci-après listent d'une part l'ensemble des couples antibiotique/bactérie pour lesquels une formulation spécifique des résultats est préconisée, et d'autre part les propositions de formulation des résultats et de transcodage des lettres utilisées dans le SIL.

Tableau 1. Liste des couples antibiotique/bactérie nécessitant une formulation particulière des résultats.

Genres/espèces	Antibiotiques	Remarques
Sensible à posologie standard en association [1, 2]		
Enterobacterales, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp.[3]	Aminosides	Infection systémique uniquement : si infection urinaire, rendre « sensible » sans mention « en association »
Enterobacterales, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.	Colistine	
Enterobacterales, Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp.[3]	Fosfomycine iv	Fosfomycine *per os* (*Enterobacterales*) : rendre « sensible » sans mention « en association »
Staphylococcus spp.[3], *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. (y compris *C. diphtheriae* complex), *Aerococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Kingella kingae*, anaérobies stricts	Rifampicine	Utilisation prophylactique pour *Haemophilus* spp. et *Neisseria meningitidis* : rendre « sensible » sans mention « en association »
Sensible à forte posologie en association [2]		
Staphylococcus spp.[3]	Ciprofloxacine	
Acinetobacter spp., *Stenotrophomonas maltophilia*	Minocycline	
Résistances à haut niveau		
Enterococcus spp., *Streptococcus* spp.	Aminosides	Accompagner le résultat d'un commentaire[4] *S. pneumoniae* : pas d'utilité de tester la gentamicine
Distinction des souches sauvages et non sauvages		
Enterococcus spp., streptocoques « autres » (non pneumocoque, non A/B/C/G)	Moxifloxacine	
Enterococcus spp.	Léfamuline	
Enterococcus spp.	Triméthoprime Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Pour les souches sauvages, accompagner le résultat d'un commentaire [5]
Streptocoques des groupes A/B/C/G	Triméthoprime	
Salmonella spp., *Shigella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*	Azithromycine	
Enterobacterales, *Steptococcus pneumoniae*	Chloramphénicol	
Listeria monocytogenes, *Neisseria gonorrhoeae*	Gentamicine	
En l'absence de concentration critique clinique		
Pour les couples antibiotique/bactérie ou les genres/espèces dépourvus de concentrations critiques cliniques, se référer à l'Annexe 3 et au Tableau 2 ci-dessous (formulation particulière des résultats). Le même type de formulation est préconisé pour certains couples antibiotique/bactérie mentionnés dans les chapitres spécifiques de genre/espèce, indiqués avec la mention « Note » et renvoyant vers les valeurs critiques PK/PD [ex : céfidérocol et *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ; tigécycline et *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* …].		

[1] Pour *Helicobacter pylori* et les mycobactéries non tuberculeuses, les traitements antibiotiques sont systématiquement des associations de plusieurs molécules : pour ne pas complexifier les résultats d'antibiogramme pour ces bactéries, les résultats des molécules testées peuvent être rendus avec les formulations « classiques » (voir cas général du Tableau 2).

[2] Pour les *Enterobacterales* productrices de carbapénémases (EPC), afin de ne pas complexifier le paramétrage du transcodage (qui reposerait ici sur le mécanisme de résistance), la mention de l'utilisation « en association » des carbapénèmes rendus « sensible » (ertapénème) ou « sensible à forte posologie » (imipénème, méropénème) peut se faire via des commentaires.

[3] Pour les staphylocoques reclassés dans le genre *Mammaliicoccus*, les résultats doivent être formulés de la même manière que pour le genre *Staphylococcus*.

[4] Pour les entérocoques et les streptocoques (hors *S. pneumoniae*), le résultat des aminosides peut faire l'objet d'un commentaire : i) en l'absence de haut niveau de résistance, le commentaire peut préciser qu'une synergie est attendue avec les β-lactamines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques ; ii) pour les souches avec un haut niveau de résistance, le commentaire peut préciser qu'il n'y a pas de synergie possible avec les β-lactamines ou les glycopeptides.

[5] Pour les souches d'entérocoques sauvages au triméthoprime ou au triméthoprime-sulfaméthoxazole, un commentaire peut préciser que l'efficacité clinique de la molécule est incertaine.

Tableau 2. Propositions de formulation des résultats et de transcodage des lettres utilisées dans le SIL.

Propositions de formulation des résultats et de transcodage [1,2]			
Lettres dans le SIL	**S**	**I**	**R**
Cas général	Sensible à posologie standard ou sensible ou S	Sensible à forte posologie ou SFP ou F [2]	Résistant ou R
« En association »	Sensible à posologie standard en association	Sensible à forte posologie en association [2]	Résistant
Résistances à haut niveau	Absence de résistance à haut niveau		Résistant à haut niveau
Sauvage vs résistant	Absence de résistance		Résistant
ZIT [3]	Quelle que soit la catégorie brute S/SFP/R : si ZIT avec méthode des disques, rendre « Détermination de la CMI sur demande » ; si ZIT avec méthode des CMI, rendre « Non catégorisable »		
En l'absence de concentration critique clinique	Utilisable avec précaution à posologie standard	Utilisable avec précaution à forte posologie	Utilisation déconseillée ou résistant

[1] Les formulations proposées sont à adapter en fonction du format de sortie des résultats (écran ou papier, format tabulaire ou texte développé). Lorsque le système informatique le permet, il est préférable de conserver systématiquement dans le SIL les lettres S/I/R qui correspondent à la catégorisation « brute » obtenue à partir des valeurs critiques, et d'appliquer une solution de transcodage.

[2] Pour une compréhension correcte des résultats et pour éviter toute confusion avec l'ancienne catégorie « intermédiaire », le transcodage de la lettre « I » est recommandé (mentionner « sensible à forte posologie » ou « SFP », voire « F »).

[3] Lorsque les possibilités de transcodage informatique le permettent, des libellés particuliers peuvent également être utilisés pour préciser la signification des résultats obtenus pour certains couples antibiotique/bactérie. Si le SIL et les interfaces avec les serveurs de résultats (ou plus largement les logiciels « métiers » des cliniciens) ne permettent pas d'appliquer les solutions de transcodage nécessaires à l'obtention des formulations préconisées, les termes « sensible » et « résistant » peuvent être utilisés, mais il est alors recommandé d'accompagner les résultats de commentaires appropriés.

[4] La formulation « sensible à forte posologie » ne couvrant pas tout le « champ » de la notion « *susceptible, increased exposure* », il est recommandé d'accompagner les antibiogrammes urinaires d'un commentaire spécifique. Exemple de commentaire pour un antibiogramme urinaire : " En cas de cystite, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées « sensibles à forte posologie » peuvent être utilisées à posologie standard. ".

[5] La ZIT constitue un cas particulier. L'objectif est précisément de ne pas rendre la catégorisation clinique « brute » (S, SFP ou R), qui présente, dans ce cas, le risque d'être erronée. Pour indiquer au clinicien que le résultat se situe en ZIT, le CA-SFM propose de rendre « Détermination de la CMI sur demande » pour les résultats obtenus par la méthode des disques, et « Non catégorisable » pour les résultats obtenus après détermination de la CMI. En fonction des possibilités informatiques, l'utilisation de lettres alternatives déjà existantes dans le SIL (par exemple Z pour « ZIT », ou N pour « Non catégorisable »), et non encore utilisées (la demande de création de nouveaux codes/lettres est également envisageable). Cependant, remplacer dans le SIL les lettres S/I/R (qui correspondent au résultat brut) par des lettres alternatives implique *de facto* une perte d'information dans le SIL (perte du résultat brut). Les solutions qui peuvent être envisagées sont l'utilisation de commentaires externes ou l'application d'un « marquage » spécifique du résultat brut dans le SIL permettant à la fois de conserver l'information du résultat initial S/I/R dans le SIL tout en affichant sur les comptes rendus les mentions préconisées (« Détermination de la CMI sur demande » ou « Non catégorisable).

ANNEXE 8

Possibilité de substituer la réalisation d'un antibiogramme par une prestation de conseil

Le CA-SFM[1] propose des commentaires qui peuvent se substituer à la réalisation d'un antibiogramme dans certains cas qui devront être définis par le laboratoire sur la base des recommandations de prise en charge en vigueur. Cette approche s'inscrit dans le cadre global du « bon usage des antibiotiques ». Elle constitue une prestation de conseil qui peut être donnée au clinicien dès que l'identification est disponible et permet ainsi d'orienter rapidement la prescription vers les molécules les plus adaptées.

Si un commentaire vient se substituer à l'antibiogramme, la réalisation de celui-ci doit cependant rester possible sur demande.

Les laboratoires sont libres d'utiliser les commentaires proposés dans cette annexe et de les adapter. **Il est laissé à chaque laboratoire le soin d'établir la stratégie à adopter et de définir les dispositions générales pour lesquelles l'usage de ces commentaires est indiqué ou non indiqué.**

Tableau 1. Propositions de commentaires pouvant se substituer à la réalisation d'un antibiogramme (l'antibiogramme reste nécessaire pour des infections invasives ou sévères).

Genres/espèces	Propositions de commentaires
Enterococcus faecalis	Espèce bactérienne sensible à l'amoxicilline aux doses adaptées au site et à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules.
Streptocoques β-hémolytiques des groupes A/B/C/G	
Streptocoques du groupe *anginosus* (*S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*)	
Lactobacillus delbrueckii	Uropathogène opportuniste. Espèce sensible à l'amoxicilline aux doses adaptées au site et à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules. Fluoroquinolones et fosfomycine non-recommandées en première intention.
Actinotignum schaalii	Uropathogène opportuniste. Espèce sensible à l'amoxicilline aux doses adaptées au site et à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules. Fluoroquinolones et cotrimoxazole non-recommandés en première intention.
Aerococcus urinae	Uropathogène opportuniste. Espèce sensible à l'amoxicilline, aux furanes et à la fosfomycine aux doses adaptées au site et à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules. Fluoroquinolones et cotrimoxazole non-recommandés en première intention.
Aerococcus sanguinicola	Uropathogène opportuniste. Espèce sensible à l'amoxicilline, aux furanes et au cotrimoxazole aux doses adaptées au site et à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules. Fluoroquinolones non-recommandées en première intention.
Alloscardovia omnicolens	Uropathogène opportuniste. Espèce sensible à l'amoxicilline, au cotrimoxazole et aux glycopeptides aux doses adaptées à la nature de l'infection. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules. Furanes et Fosfomycine non-recommandés en première intention.
Actinomyces spp. *Lactobacillus* spp. (hors *L. delbruekii*) *Cutibacterium* spp. *Propionibacterium* spp.	Espèce bactérienne sensible à l'amoxicilline et résistante au métronidazole. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules.
Finegoldia magna *Parvimonas micra* *Anaerococcus* spp. *Peptoniphilus* spp.	Espèce bactérienne sensible à l'amoxicilline et au métronidazole. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules.
Fusobacterium spp. (souche **non productrice** de β-lactamase)	Souche bactérienne non productrice de β-lactamase, sensible à l'amoxicilline. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules.
Fusobacterium spp. (souche **productrice** de β-lactamase) *Prevotella* spp.	Souche bactérienne sensible à l'association amoxicilline - acide clavulanique. Contactez le laboratoire si nécessité de tester d'autres molécules.

[1] Les commentaires proposés ont été adaptés à partir de la présentation réalisée par les Dr Laëtitia Beraud, François Guérin et le Pr Hélène Marchandin, dans le cadre de la 51e Conférence LABAC / SFM du 6 novembre 2024.

ANNEXE 9

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

Depuis quelques années le communiqué du CA-SFM proposait en annexe le tableau des posologies établi par l'EUCAST. Cependant, un certain nombre de discordances pouvaient être observées entre les posologies présentées précédemment dans ce tableau et les schémas posologiques réellement utilisés en France. Ces discordances étaient principalement liées aux raisons suivantes : i) issu d'une concertation européenne, le tableau de l'EUCAST faisait inévitablement l'objet de compromis, et ii) loin d'être un guide thérapeutique, le rôle principal de ce tableau était de lister les posologies minimales requises pour que les catégorisations cliniques obtenues à partir des concentrations et des diamètres critiques établis soient valides. Autrement dit, si l'utilisation de posologies plus élevées que celles proposées par l'EUCAST est possible (sous réserve de ne pas dépasser les seuils de toxicité), l'utilisation de posologies plus faibles peut en revanche présenter le risque que la catégorisation clinique obtenue à partir des valeurs critiques utilisées soit erronée. La mise en place du nouveau système de catégorisation clinique, impliquant de rendre les antibiotiques sensibles « à posologie standard » ou « à forte posologie », a rendu indispensable la mise à disposition d'un tableau des posologies adapté aux pratiques réelles des prescriptions d'antibiotiques en France. Le tableau des posologies présenté ci-dessous répond à cet objectif principal, avec le souci de veiller à l'adéquation entre – d'une part – les schémas posologiques proposés, et – d'autre part – les concentrations et diamètres critiques spécifiques de genres et d'espèces ou les concentrations critiques « PK/PD » présentées au chapitre 4. Pour certains antibiotiques, plusieurs schémas posologiques (perfusions courtes, perfusions prolongées ou perfusion continue) sont proposés pour répondre à la diversité des situations cliniques. Des modèles PK/PD ont été utilisés dans certains cas pour vérifier que les posologies adoptées permettent bien d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD ou pour valider l'équivalence de schémas thérapeutiques alternatifs lorsque plusieurs posologies sont proposées pour une même molécule.
Ce tableau des posologies a été établi conjointement au sein d'un groupe de travail[1] composé de représentants de la SPILF, de la SFPT et du CA-SFM.

NB : Les principaux ajouts ou modifications par rapport à la version de l'année précédente sont surlignés en jaune dans le document, et pour ne pas surcharger inutilement les tableaux avec des éléments de texte barrés, les principaux éléments supprimés sont indiqués par la marque « […] ».

[1] Membres du groupe de travail : Raphaël Lepeule (pilote du groupe de travail, SPILF, CA-SFM), Jean-Pierre Bru (SPILF), Etienne Canouï (SPILF), Rémy Gauzit (SPILF), Philippe Lesprit (SPILF), Vincent Jullien (SFPT), Sylvain Goutelle (SFPT, CA-SFM), Vincent Cattoir (CA-SFM), Gérard Lina (CA-SFM), Frédéric Schramm (CA-SFM).

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques minimales pour atteindre les cibles PK/PD d'efficacité. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèses), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.
Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour letraitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte posologie » (SFP).
Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues pour les antibiotiques « temps dépendants » (β-lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir les cibles PK/PD d'efficacité, mais le risque de toxicité doit être pris en compte.
Le suivi thérapeutique pharmacologique peut permettre d'évaluer le risque de toxicité ou d'adapter les posologies et/ou les durées de perfusions afin d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité.
Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en administrations continues ou prolongées par voie iv sont proposés. Pour ce type de perfusion, la stabilité des antibiotiques dépend de leurs concentrations, du solvant utilisé, de la température extérieure et du dispositif d'administration. Les durées de perfusion sont donc à adapter en fonction de ces éléments. Il est suggéré de se référer aux recommandations françaises dédiées, coordonnées par la SPILF (https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2024.12.005).
D'autres voies d'administration sont parfois également possibles (intramusculaire, sous-cutanée).

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pénicilline G	3 MU toutes les 6 h	4 MU toutes les 4 à 6 h	[...] ***Corynebacterium* spp. (y compris *C. diphtheriae* complex)** : forte posologie uniquement.
Pénicilline V	1 MU *per os* toutes les 8 à 6 h	Non applicable	
Amoxicilline iv	50 à 100 mg/kg/jour en 3 à 4 perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 à 6 h	Administration discontinue : 100 à 200 mg/kg/jour en 6 administrations (perfusions de 30 à 60 min toutes les 4 h) Administration continue : 100 à 200 mg/kg/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 à 60 min	**Anaérobies stricts** : forte posologie uniquement.
Amoxicilline *per os*	1 g *per os* toutes les 8 h	1 g *per os* toutes les 8 h	La posologie indiquée correspond à la pratique française et peut être utilisée que les souches soient catégorisées « S » ou « SFP ». Pour les ***Enterobacterales*** et les **entérocoques**, cette posologie est associée aux concentrations et diamètres critiques validés pour les infections urinaires, mais ne permet pas d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité pour les autres types d'infections. La posologie journalière de 1 g toutes les 12 h est indiquée dans le traitement d'éradication des infections à ***Helicobacter pylori*** et le traitement des angines à **streptocoque du groupe A**. ***Haemophilus* spp.** : catégorisation minimale « sensible à forte posologie ».

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Amoxicilline-acide clavulanique iv	[1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique] en perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 à 6 h	[2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique] en perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 h	Ne pas dépasser 1,2 g d'acide clavulanique par jour. ***Burkholderia pseudomallei*** **et anaérobies stricts** : forte posologie uniquement.
Amoxicilline-acide clavulanique *per os*	[1 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique] *per os* toutes les 8 h	[1 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique] *per os* toutes les 8 h	La posologie indiquée correspond à la pratique française et peut être utilisée que les souches soient catégorisées « S » ou « SFP ». Pour les ***Enterobacterales***, cette posologie est associée aux concentrations et diamètres critiques validés pour les infections urinaires, mais ne permet pas d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité pour les autres types d'infections. ***Haemophilus*** **spp.** : catégorisation minimale « sensible à forte posologie ».
Ampicilline	Molécule actuellement non disponible	Molécule actuellement non disponible	
Ampicilline-sulbactam	Non applicable	La posologie dépend de la situation clinique	***Acinetobacter*** **spp.** : une posologie de [2 g ampicilline + 1 g sulbactam] toutes les 4 h est recommandée dans les infections peu graves à *Acinetobacter* spp. sensible à l'ampicilline-sulbactam ; dans les autres cas, il est recommandé d'utiliser une posologie de [6 g ampicilline + 3 g sulbactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h, ou une perfusion continue de [18 g ampicilline + 9 g sulbactam]/jour après dose de charge de [2 g ampicilline + 1 g sulbactam] en perfusion de 30 min.
Ticarcilline	3 g toutes les 6 h en perfusion de 30 min (molécule actuellement non disponible)	3 g toutes les 4 h en perfusion de 30 min (molécule actuellement non disponible)	***Pseudomonas*** **spp.** : forte posologie uniquement.
Ticarcilline-acide clavulanique	[3 g ticarcilline + 0,2 g acide clavulanique] toutes les 6 h en perfusion de 30 min (molécule actuellement non disponible)	[3 g ticarcilline + 0,2 g acide clavulanique] toutes les 4 h en perfusion de 30 min (molécule actuellement non disponible)	Ne pas dépasser 1,2 g d'acide clavulanique par jour. ***Pseudomonas*** **spp.,** ***Stenotrophomonas maltophilia*** : forte posologie uniquement.

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline	Administration discontinue en perfusions courtes : 4 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	***Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. et *Enterococcus faecalis*** : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 4 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 4 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour après dose de charge de 4 g en perfusion de 30 min	Administration continue : 12 g/jour après dose de charge de 4 g en perfusion de 30 min	
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	***Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterococcus faecalis* et anaérobies stricts** : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
Témocilline	2 g toutes les 12 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	***Enterobacterales*** : la posologie de 2 g toutes les 12 h s'applique en cas de catégorisation « sensible à posologie standard » et uniquement pour les infections urinaires sans signe de gravité [infections urinaires sauf sepsis avec Quick SOFA ≥ 2, ou choc septique ou geste urologique (drainage chirurgical ou instrumental hors simple sondage vésical)] ; pour les autres situations cliniques, utiliser la forte posologie.
		Administration continue : 6 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Oxacilline	Administration discontinue : 100 à 200 mg/kg/jour en 6 administrations (perfusions de 30 à 60 min toutes les 4 h)	Non applicable	
	Administration continue : 100 à 200 mg/kg/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 60 min		
Cloxacilline	Administration discontinue : 100 à 200 mg/kg/jour en 6 administrations (perfusions de 30 à 60 min toutes les 4 h)	Non applicable	
	Administration continue : 100 à 200 mg/kg/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 60 min		
Flucloxacilline	Molécule actuellement non disponible	Molécule actuellement non disponible	
Mécillinam	0,4 g *per os* toutes les 12 h	Non applicable	

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfadroxil	50 mg/kg/jour *per os* en 3 prises toutes les 8 h	Non applicable	
Céfalexine	50 mg/kg/jour *per os* en 3 prises toutes les 8 h	Non applicable	
Céfazoline	Administration discontinue : 80 à 100 mg/kg/jour en 3 administrations (perfusions de 60 min toutes les 8 h)	Administration discontinue : 80 à 100 mg/kg/jour en 3 administrations (perfusions de 60 min toutes les 8 h)	La posologie indiquée correspond à la pratique française et peut être utilisée que les souches soient catégorisées « S » ou « SFP ».
	Administration continue : 80 à 100 mg/kg/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 60 min	Administration continue : 80 à 100 mg/kg/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 60 min	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfépime (hors infection à *Pseudomonas* spp.)	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h Administration continue : 4 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. ***Staphylococcus* spp.** : forte posologie uniquement, et à réserver aux contextes d'infections multi-microbiennes.
Céfépime (infection à *Pseudomonas* spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h Administration continue : 6 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	***Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp.** : forte posologie uniquement. La marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique.
Céfépime-enmétazobactam (infections urinaires)	[2 g céfépime + 0,5 g enmétazobactam] toutes les 8 h en perfusion de 2 h	Non applicable	
Céfépime-enmétazobactam (pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique)	[2 g céfépime + 0,5 g enmétazobactam] toutes les 8 h en perfusion de 4 h	Non applicable	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfidérocol	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	Non applicable	**Pneumonie** : privilégier la perfusion continue.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 h		
	Administration continue : 6 g/j après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min		
Céfixime	0,2 g *per os* toutes les 12 h	Non applicable	**Gonococcie non compliquée :** 0,4 g *per os* en dose unique.
Céfotaxime	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	***Corynebacterium diphtheriae* complex** : forte posologie uniquement. ***Staphylococcus* spp.** : forte posologie uniquement, et à n'envisager qu'en dernier recours et en relai d'un traitement d'attaque dans un contexte d'infection multi-microbienne.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 1 à 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : 4 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Cefpodoxime	0,1 à 0,2 g *per os* 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 discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	***Pseudomonas* spp.**, ***Acinetobacter* spp.** et ***Burkholderia pseudomallei*** : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4h	
	Administration continue : 2 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : 4 g/jour 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	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
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-tazobactam (pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique)	[2 g ceftolozane + 1 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
Ceftriaxone	1 à 2 g toutes les 24 h en perfusions de 30 min ou en intraveineux direct	2 g toutes les 12 h en perfusions de 30 min ou en intraveineux direct	**Gonococcie non compliquée** : 1 g par voie intramusculaire en dose unique. ***Staphylococcus* spp.** : forte posologie uniquement, et à n'envisager qu'en dernier recours et en relai d'un traitement d'attaque dans un contexte d'infection multi-microbienne.
Céfuroxime iv	0,75 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1,5 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	***E. coli, Klebsiella* spp. (sauf *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. et *P. mirabilis*** : forte posologie uniquement.
Céfuroxime *per os*	0,25 g *per os* toutes les 12 h	0,5 g *per os* toutes les 12 h	***Haemophilus* spp. et *Moraxella* spp.** : forte posologie uniquement.
Céfoxitine	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	Non applicable	
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 4 h		
	Administration continue : 8 à 12 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min		

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Monobactames	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Aztréonam (hors infections à *Pseudomonas* spp.)	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
	Administration discontinue en perfusions prolongées non pertinente	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : 6 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Aztréonam (infections à *Pseudomonas* spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	***Pseudomonas* spp. :** forte posologie uniquement.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
		Administration continue : 6 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Aztréonam-avibactam	<u>Pour aztréonam-avibactam :</u> [1,5 g aztréonam + 0,5 g avibactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h après dose de charge de [2 g aztréonam + 0,67 g avibactam] en perfusion de 3h <u>Pour aztréonam + ceftazidime-avibactam :</u> 2 g aztréonam toutes les 6 à 8 h en perfusions de 3 h + [2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 3 h	Non applicable	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ertapénème	1 g toutes les 24 h en perfusions de 30 min	Non applicable	Pour les souches dont la CMI est égale à 0,5 mg/L, une posologie journalière de 1 g × 2 peut se discuter.
Imipénème	0,5 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min ou 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Du fait de la faible stabilité de l'imipénème, il n'est pas recommandé de réaliser des perfusions prolongées ou continues avec cette molécule. Posologie maximale journalière : 4 g. ***Morganellaceae*, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus faecalis* et anaérobies stricts :** forte posologie uniquement.
Imipénème-relebactam	[0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Non applicable	
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	La posologie de 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min ne permet pas d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD pour les souches catégorisées « SFP ». **Anaérobies stricts :** forte posologie uniquement.
Méropénème-vaborbactam	[2 g méropénème + 2 g vaborbactam] toutes les 8 h en perfusions de 3 h	Non applicable	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ciprofloxacine	0,5 g *per os* toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h	0,75 g *per o*s toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. ***Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp. *Corynebacterium* spp. (y compris *diphtheriae* complex), *Bacillus* spp. et *Campylobacter* spp. :** forte posologie uniquement.
Délafloxacine	0,45 g *per os* toutes les 12 h 0,3 g par voie iv toutes les 12 h	Non applicable	
Lévofloxacine	0,5 g *per os* toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h	0,5 g *per os* toutes les 12 h 0,5 g par voie iv toutes les 12 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. ***Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* des groupes ABCG et *Bacillus* spp. :** forte posologie uniquement.
Moxifloxacine	0,4 g *per os* toutes les 24 h 0,4 g par voie iv toutes les 24 h	Non applicable	
Ofloxacine	0,2 g *per os* toutes les 12 h 0,2 g par voie iv toutes les 12 h	0,4 g *per os* toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente.

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Aminosides	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Amikacine	25 à 30 mg/kg en perfusions de 30 min en dose unique journalière	Non applicable	Pour les **mycobactéries non tuberculeuses (MNT)**, une posologie plus faible est recommandée : 15 mg/kg/jour lorsque le traitement est administré quotidiennement ; 15 à 25 mg/kg/jour lorsque le traitement est administré 3 fois par semaine. Le suivi thérapeutique pharmacologique doit guider l'adaptation des posologies.
Gentamicine	6 à 7 mg/kg en perfusions de 30 min en dose unique journalière	Non applicable	Le suivi thérapeutique pharmacologique doit guider l'adaptation des posologies. Pour les **streptocoques** et les **entérocoques**, une posologie plus faible de 3 mg/kg/jour est utilisable en cas d'association synergique.
Tobramycine	6 à 7 mg/kg en perfusions de 30 min en dose unique journalière	Non applicable	Le suivi thérapeutique pharmacologique doit guider l'adaptation des posologies.

Glycopeptides	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Dalbavancine	1 g en perfusion de 30 min le premier jour Si nécessaire, 0,5 g en perfusion de 30 min le 8e jour	Non applicable	Posologie standard validée uniquement pour les infections de la peau et des tissus mous.
Oritavancine	1,2 g (dose unique) en perfusion de 3 h	Non applicable	Posologie standard validée uniquement pour les infections de la peau et des tissus mous.
Téicoplanine	Dose de charge de 12 mg/kg toutes les 12 h pour 3 à 5 injections iv, puis dose d'entretien de 12 mg/kg par voie iv ou intramusculaire toutes les 24 h	Non applicable	Le suivi thérapeutique doit guider l'adaptation des posologies : objectif de concentration plasmatique résiduelle entre 20 et 30 mg/L.
Vancomycine	Administration discontinue : dose de charge de 20 à 30 mg/kg en perfusion de 1 à 2 h, puis dose d'entretien de 20 à 40 mg/kg/jour en perfusions de 1 h toutes les 12 à 6 h Administration continue : dose de charge de 20 à 30 mg/kg en perfusion de 1 à 2 h, puis dose d'entretien de 20 à 40 mg/kg/jour	Non applicable	Le suivi thérapeutique doit guider l'adaptation des posologies : - administration discontinue, objectif de concentration plasmatique résiduelle entre 15 et 20 mg/L ; objectif d'ASC entre 400 et 600 (dans l'hypothèse d'une CMI ≤ 1 mg/L). - administration continue, objectif de concentration plasmatique au plateau entre 20 et 25 mg/L ; objectif d'ASC entre 400 et 600 (dans l'hypothèse d'une CMI ≤ 1 mg/L).

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Azithromycine	0,5 g *per os* toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h en perfusions d'au moins 1 h	Non applicable	**Gonococcie non compliquée :** 2 g *per os* en dose unique (en cas d'intolérance digestive anticipée, un schéma à 1 g + 1 g 6 à 12 h après la première prise est possible). **Infection sexuellement transmissible à *Chlamydia trachomatis* :** 1 g *per os* en dose unique.
Clarithromycine	0,5 g *per os* ou par voie iv toutes les 12 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
Érythromycine	1 g toutes les 8 h *per os* 1 g par voie iv en perfusions d'au moins 1 h	Non applicable	
Josamycine	Molécule actuellement non disponible	Non applicable	
Roxithromycine	0,15 g *per os* toutes les 12 h	Non applicable	
Spiramycine	9 MU *per os* répartis en 2 à 3 prises par 24 h 3 MU par voie iv toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
Clindamycine	0,6 g *per os* toutes les 8 à 6 h (ou par voie iv en perfusions d'au moins 30 min) ou 0,9 g *per os* toutes les 8h (ou par voie iv en perfusions d'au moins 30 min)	Non applicable	
Pristinamycine	1 g *per os* toutes les 12 à 8 h	Non applicable	
Lefamuline	0,6 g *per os* toutes les 12 h 0,15 g par voie iv toutes les 12 h	Non applicable	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Tétracyclines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Doxycycline	0,2 g par jour *per os* en 1 à 2 administrations	Non applicable	Une posologie journalière de 0,1 g est proposée pour le traitement de l'**acné**.
Éravacycline	1 mg/kg toutes les 12 h	Non applicable	
Minocycline	0,1 g *per os* toutes les 12 h	0,2 g *per os* toutes les 12 h	***Acinetobacter* spp. et *Stenotrophomonas maltophilia*** : forte posologie uniquement.
Tétracycline	Molécule actuellement non disponible	Molécule actuellement non disponible	Une posologie de 0,3 g toutes les 12 h de limécycline est proposée pour le traitement de l'**acné**.
Tigécycline	50 mg toutes les 12 h après dose de charge de 0,1 g	Non applicable	***Enterobacterales* productrices de carbapénémases (EPC) et *Acinetobacter* spp.** : une posologie de 0,1 g en perfusions de 30 min toutes les 12 h après dose de charge de 0,2 g en perfusion de 30 min est recommandée.

Oxazolidinones	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Linézolide	0,6 g *per os* ou par voie iv toutes les 12 h	Non applicable	Le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utile pour évaluer la toxicité hématologique.
Tédizolide	0,2 g *per os* ou par voie iv toutes les 24 h	Non applicable	

Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique …), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Divers	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Chloramphénicol	Avis d'expert (molécule actuellement non disponible)	Avis d'expert (molécule actuellement non disponible)	***Burkholderia pseudomallei* et anaérobies stricts :** forte posologie uniquement.
Colistine	4,5 MU en perfusions de 60 min toutes les 12 h après dose de charge de 9 MU en perfusion de 60 min	Non applicable	Le suivi thérapeutique pharmacologique doit guider l'adaptation des posologies.
Daptomycine	8 à 12 mg/kg en perfusions de 30 min en dose unique journalière	Non applicable	
Fidaxomicine	0,2 g *per os* toutes les 12 h	Non applicable	
Fosfomycine iv	4 g par voie iv toutes les 8 à 6 h en perfusions de 30 min à 4 h	Non applicable	
Fosfomycine *per os*	3 g *per os* en dose unique	Non applicable	**Cystite à risque de complication** : 3 g *per os* à J1, à J3 et à J5
Acide fusidique	0,5 g *per os* ou par voie iv toutes les 12 à 8 h	Non applicable	
Métronidazole	0,5 g *per os* ou par voie iv toutes les 8 h	Non applicable	
Nitrofurantoïne	0,1 g *per os* toutes les 8 h	Non applicable	
Rifabutine	0,3 g *per os* toutes les 24 h	Non applicable	
Rifampicine	0,6 à 1,2 g *per os* ou par voie iv en 1 ou 2 administrations toutes les 24 h	Non applicable	
Triméthoprime	0,3 g *per os* toutes les 24 h	Non applicable	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	[0,16 g triméthoprime + 0,8 g sulfaméthoxazole] *per os* ou par voie iv toutes les 12 h	[0,32 g triméthoprime + 1,6 g sulfaméthoxazole] toutes les 12 h (*per os* ou par voie iv)	***Stenotrophomonas maltophilia* :** une posologie de [0,32 g triméthoprime + 1,6 g sulfaméthoxazole] toutes les 8 h est recommandée. ***Burkholderia pseudomallei* :** forte posologie uniquement.