

# **Rôle du laboratoire dans le choix et l'adaptation d'une antibiothérapie**

**Dr SAIDANI.M**

**Laboratoire de Microbiologie**

**Hôpital Charles Nicolle**

**19-Mars 2010**

# Introduction

Rendre aux cliniciens les résultats de tests standardisés, *in vitro*

## **A/ Orienter pour le meilleur choix de l'antibiotique**

Infection documentée

Antibiothérapie probabiliste

## **B/ Fournir des données épidémiologiques locales**

Par germe, par service → orientation antibiothérapie probabiliste

## **C/ Surveiller l'activité et l'efficacité de l'antibiotique**

Dosage d'antibiotiques, pharmacocinétique, pharmacodynamie

# Orientation pour le meilleur choix de l'antibiotique

**Infection documentée**

**Infection non documentée** = antibiothérapie probabiliste

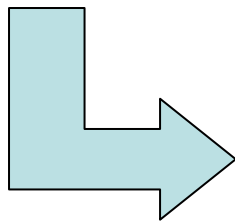
# Infection documentée

Après isolement de la bactérie → étude de sa sensibilité aux antibiotiques

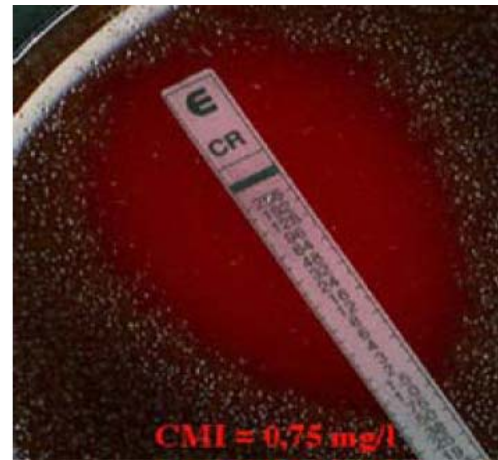
→ **réponse qualitative: Antibiogramme +++**

**Lecture interprétative de antibiogramme +++**

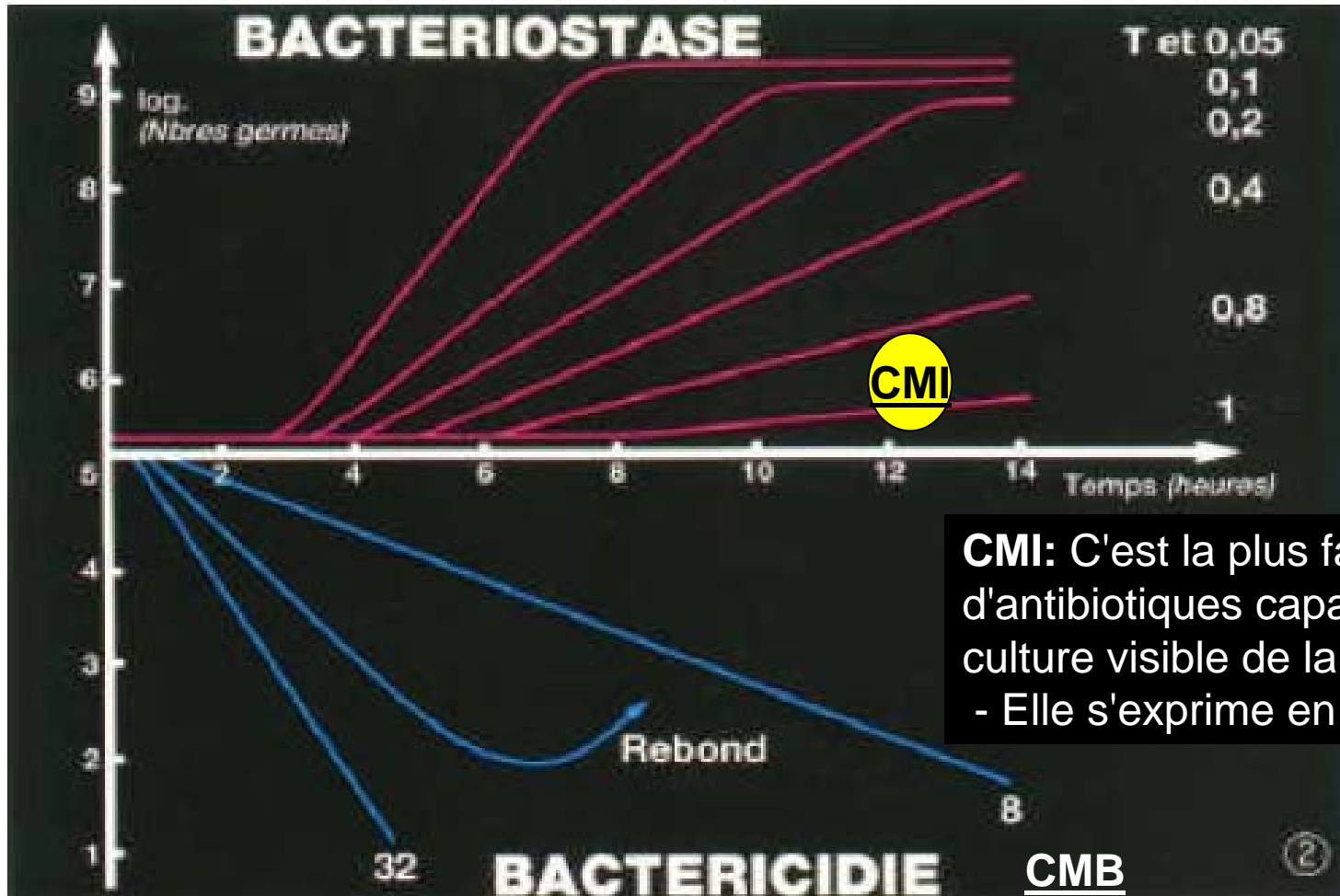
→ **réponse quantitative:** Dans certaines situations  
CMI, CMB des AB seuls ou en association



Pneumocoque



- **L'antibiogramme:** Estimation qualitative qui apprécie l'activité bactériostatique de plusieurs antibiotiques sur une espèce bactérienne



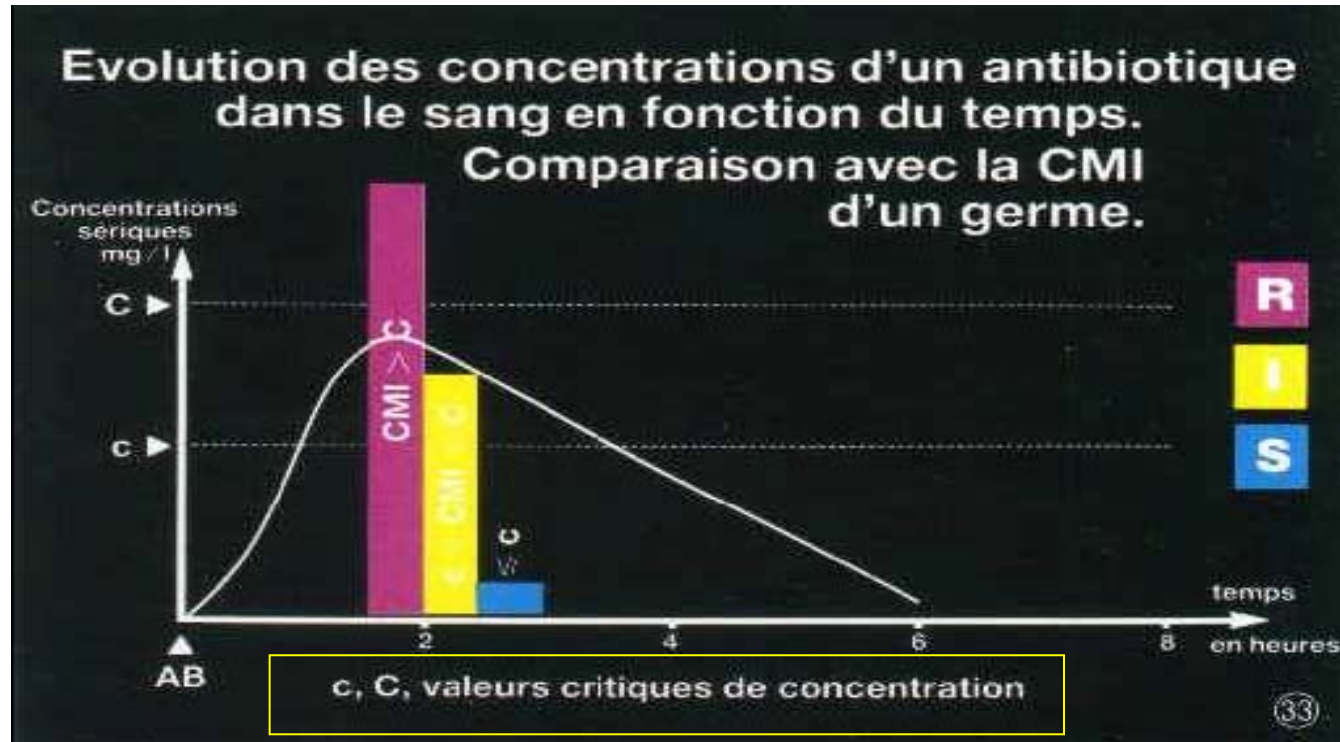
**CMI:** C'est la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute culture visible de la bactérie étudiée  
- Elle s'exprime en mg/l ou µg/ml

**AB bactériostatique: CMI << CMB**

**AB bactéricide : CMI ≈ CMB**

**Détermination CMI bactérie → une des 3 catégories cliniques : S – I – R**

**Concentrations critiques (c, C) proposées par les Comités de l'Antibiogramme  
→ révisées et fournies annuellement**



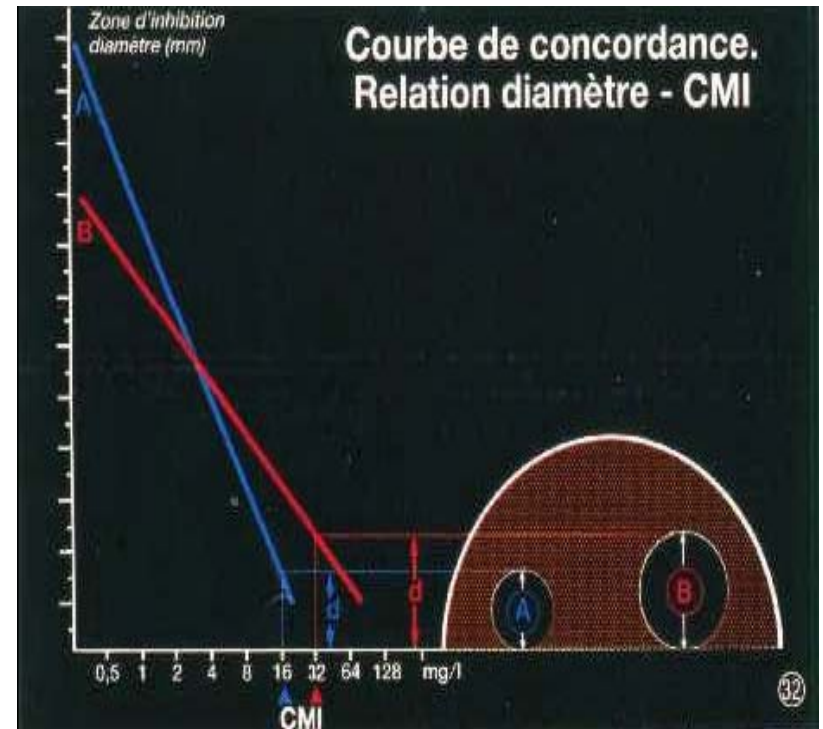
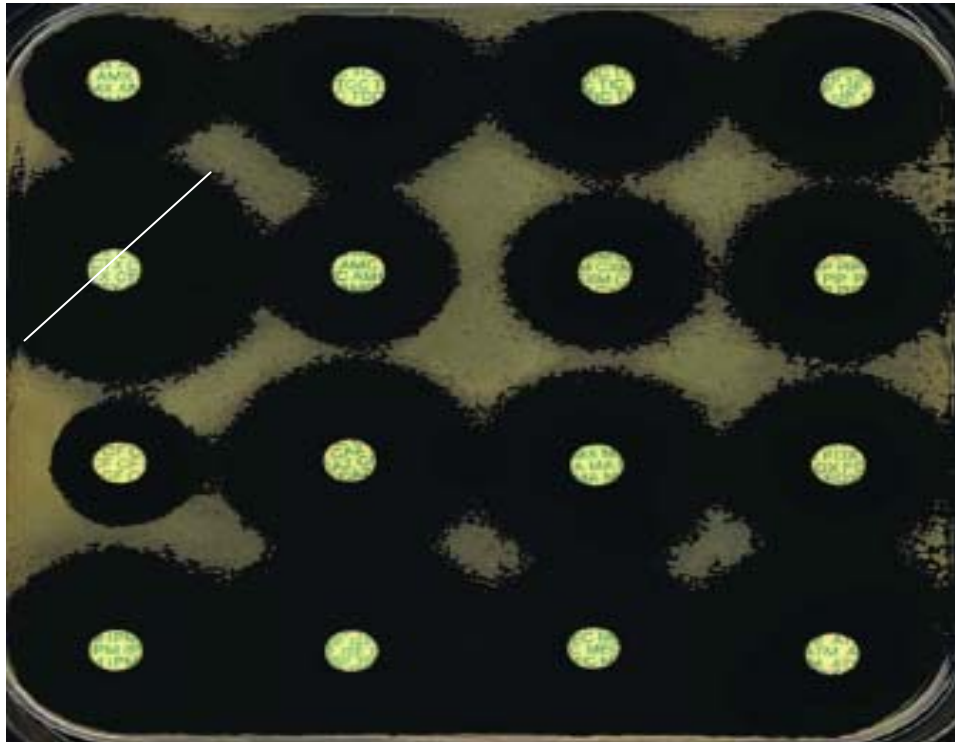
- **SENSIBLE** :  $CMI < c$  → Bonne probabilité de succès thérapeutique
- **INTERMEDIAIRE** :  $c < CMI < C$  → Issue thérapeutique imprévisible : Souches naturelles peu sensibles (augmentation des doses), souches ayant un mécanisme de résistance s'exprimant à bas niveau
- **RESISTANT** :  $CMI > C$  → Probabilité de succès thérapeutique très faible ou nulle

# En routine: Méthode de Diffusion en milieu gélosé

## Méthode des disques = Antibiogramme

-Diffusion de l'antibiotique à partir du disque, posé sur la gélose, préalablementensemencée par la souche à tester

-Croissance de la bactérie est inhibée au contact de la gélose contenant une concentration d'antibiotique supérieure ou égale à la CMI



# Lecture interprétative antibiogramme

## 1- Caractérisation du phénotype de résistance

Choix judicieux des antibiotiques à tester: même famille, même classe)

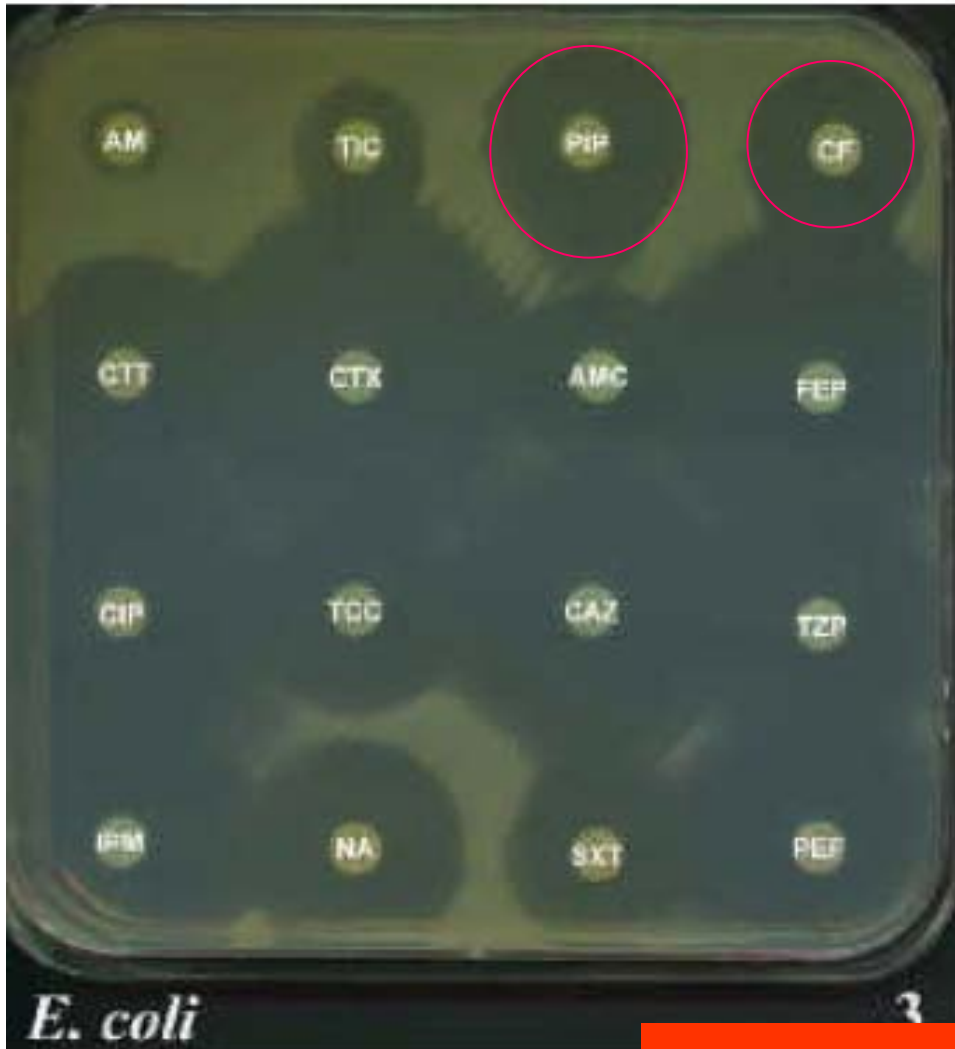
## 2- Déduction du mécanisme biochimique par le phénotype observé

## 3- Prédiction des autres phénotypes de résistance par la connaissance du mécanisme

➡ Transformation d'un résultat initialement S en résultat I ou R en raison d'un risque d'échec thérapeutique



# Quelques exemples...



## Reading Interpretation

Amoxicillin	R	R
Amoxi-clav	S	S
Ticarcillin	R	R
Ticar-clav	S	S
Piperacillin	S	I
Piper-tazo	S	S
Cefalotin	S	I
Cefotetan	S	S
Cefotaxime	S	S
Ceftazidime	S	S
Cefepime	S	S
Imipenem	S	S
Nalidixic acid	S	S
Pefloxacin	S	S
Ciprofloxacin	S	S

**$\beta$ -lactamines: pénicillinase acquise**

# *S.aureus* résistant à la méticilline

Résistance à la méticilline (SARM)

→ production d'une PBP2a codée par le gène *mecA* (milieu hospitalier +++)

→ Détection *in vitro*: disque d'oxacilline à 30°C  
disque de céfoxitine à 37°C

☛ résistance croisée avec toutes les  $\beta$ -lactamines

# **Pneumocoque:**

## **$\beta$ lactamines: notion de sensibilité diminuée**

- Modification des protéines de liaison aux pénicillines (PLPs): PSDP

<b>Aucune</b>	<b>1 ou plusieurs PLP</b>
Pneumocoque sensible aux $\beta$ lactamines	Pneumocoque de sensibilité diminuée aux $\beta$ - lactamines

**LECTURE      INTERPRETATION**

- Oxacilline

R 

**Détermination des CMI de:**  
**Penicilline G**  
**Amoxicilline**  
**Céfotaxime /ceftriaxone**  
**(Imipénème)**

- Diamètre
- Oxa (5µg) < 25mm
- Oxa (1µg) < 20 mm

	S	I	R
		BNR	HNR
Pénicilline G	$\leq 0.06$	0.125-1	$> 1$
Autres $\beta$ -lactamines	$\leq 0.5$	1-2	$> 2$

\* Si méningite → I = R

# *Haemophilus influenzae*

- **R par production de  $\beta$ -lactamase constitutive (TEM-1 plasmidique)**
  - R amino & carboxyP, restituée par IBL
  - Détection: céfinase avant antibiogramme



# Limites de l'antibiogramme

- Ne prend pas en compte les caractéristiques de l'infection
- Ne permet pas de définir, pour une souche donnée, le niveau précis d'activité d'un ATB → N'évalue que la bactériostase
- Pas d'étude de synergie (sauf  $\beta$ -lactamine inhibiteur de  $\beta$ -lactamase)
- mauvaise corrélation entre les techniques d'antibiogrammes et la méthode de référence d'étude des CMI (glycopeptides)

**Etudes quantitatives** → CMI, CMB des AB seuls ou en association

- ☛ Indication de réalisation étude quantitative:
  - Activité non ou mal prévisible
  - Souche de sensibilité intermédiaire
  - Infection sévère /méningite, endocardite

# Associations d'antibiotiques

## Intérêt:

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes

Techniques: complexe, plusieurs jours → pas en routine

**Associations connues synergiques:** Bases théoriques et expérimentales

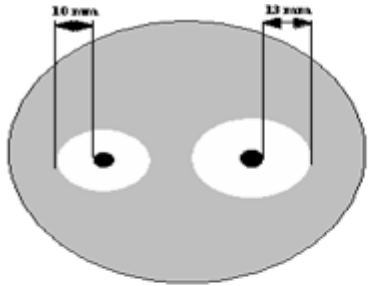
exp:  $\beta$  lactamines et aminosides,

→ pas besoin d'étude

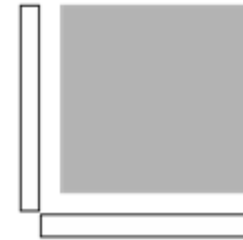
**Association imprévisible:** (souches BMR) quelques molécules actives

→ étude de l'association s'impose

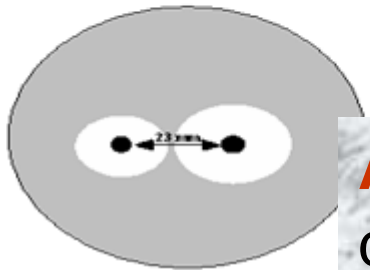
## Méthode des disques ou bandelettes



**Indifférence:** activité de l'un des AB n'est pas affectée par la présence de l'autre



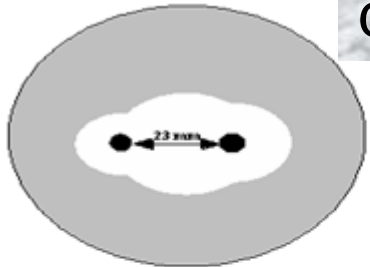
Indifférence



**Antagonisme:** l'association diminue l'activité de l'un ou l'autre des AB



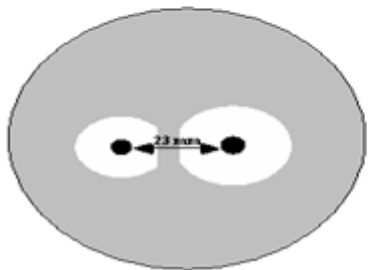
Addition



Association synergique



Antagonisme



**Synergie:** effet est significativement  $>$  à la somme des effets de chaque AB étudié isolément



Synergie



# Infection non documentée

☛ Antibiothérapie probabiliste

☛ le choix de l'ATB est basé sur :

## L'examen direct:

- éléments d'orientation de l'identification
- dépend de la qualité du prélèvement: bonne qualité et correctement orienté par les données cliniques
- Présence de PNN +/- altérés: en faveur de la réalité de l'infection du site prélevé
- coloration de Gram: grande valeur d'orientation

infections sévères le résultat de l'examen direct doit être rendu très rapidement

## La connaissance des propriétés des AB

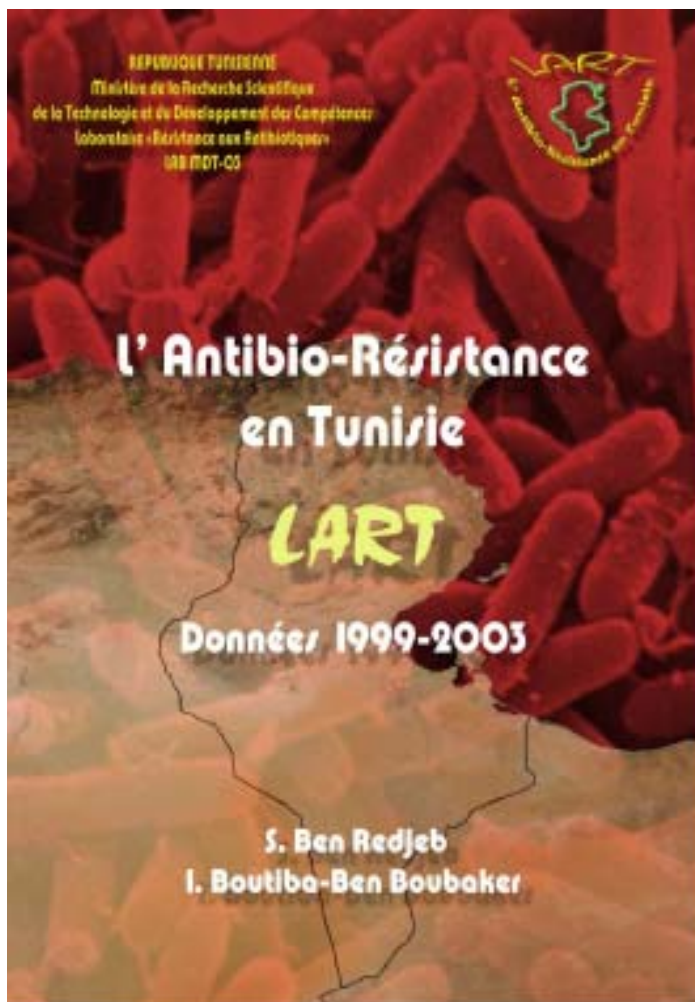
- Spectres d'activité: tenir compte des mécanismes de résistance naturels et éventuellement acquis du germe suspecté
- Paramètres pharmacocinétiques
- Pouvoir de sélection de souches R
  - Choisir d'emblée la molécule la plus stable et la plus efficace pour contourner les mécanismes de résistance

## Les données épidémiologique locales

% de résistance par germe, service,prélèvement régulièrement mis à jour

# B/ Fournir des données épidémiologiques locales

- Les données épidémiologiques:  
variables d'un service à un autre  
voire dans un même service d'une année à une autre
  - Le microbiologiste doit fournir régulièrement au clinicien des données épidémiologiques locales
    - concernant l'écologie de son service
    - et les % de résistance des bactéries aux ATB
- orientation antibiothérapie probabiliste



## Quatre centres

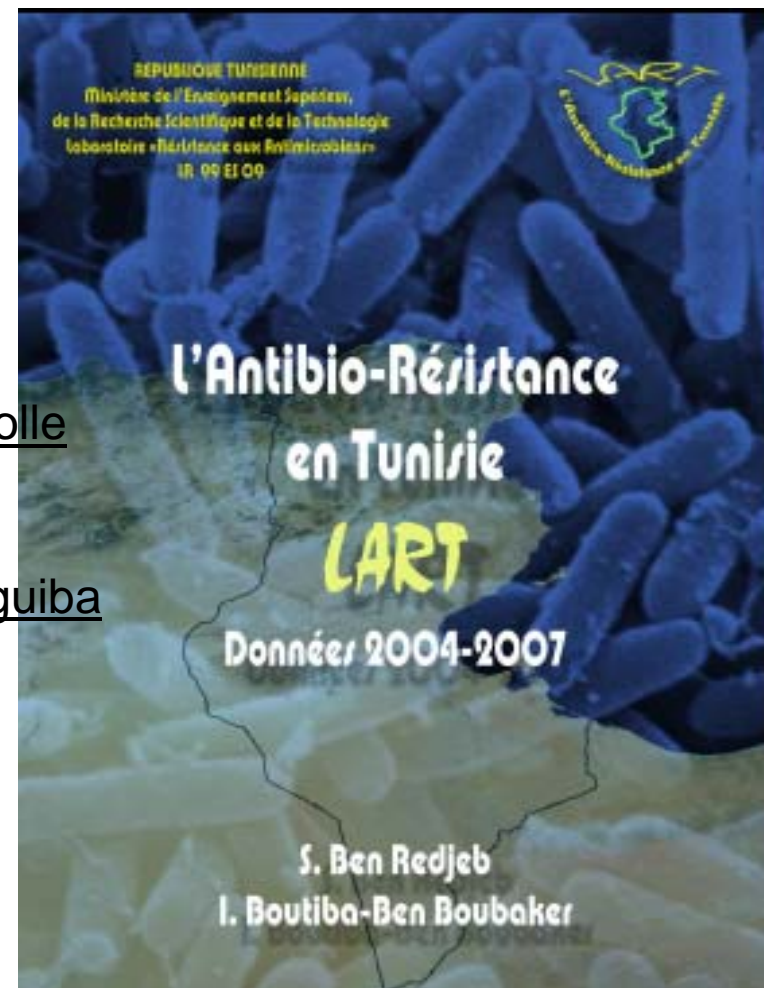
Hôpital Charles Nicolle

Hôpital enfant

Hôpital Habib Bourguiba

Sfax

CNGMO

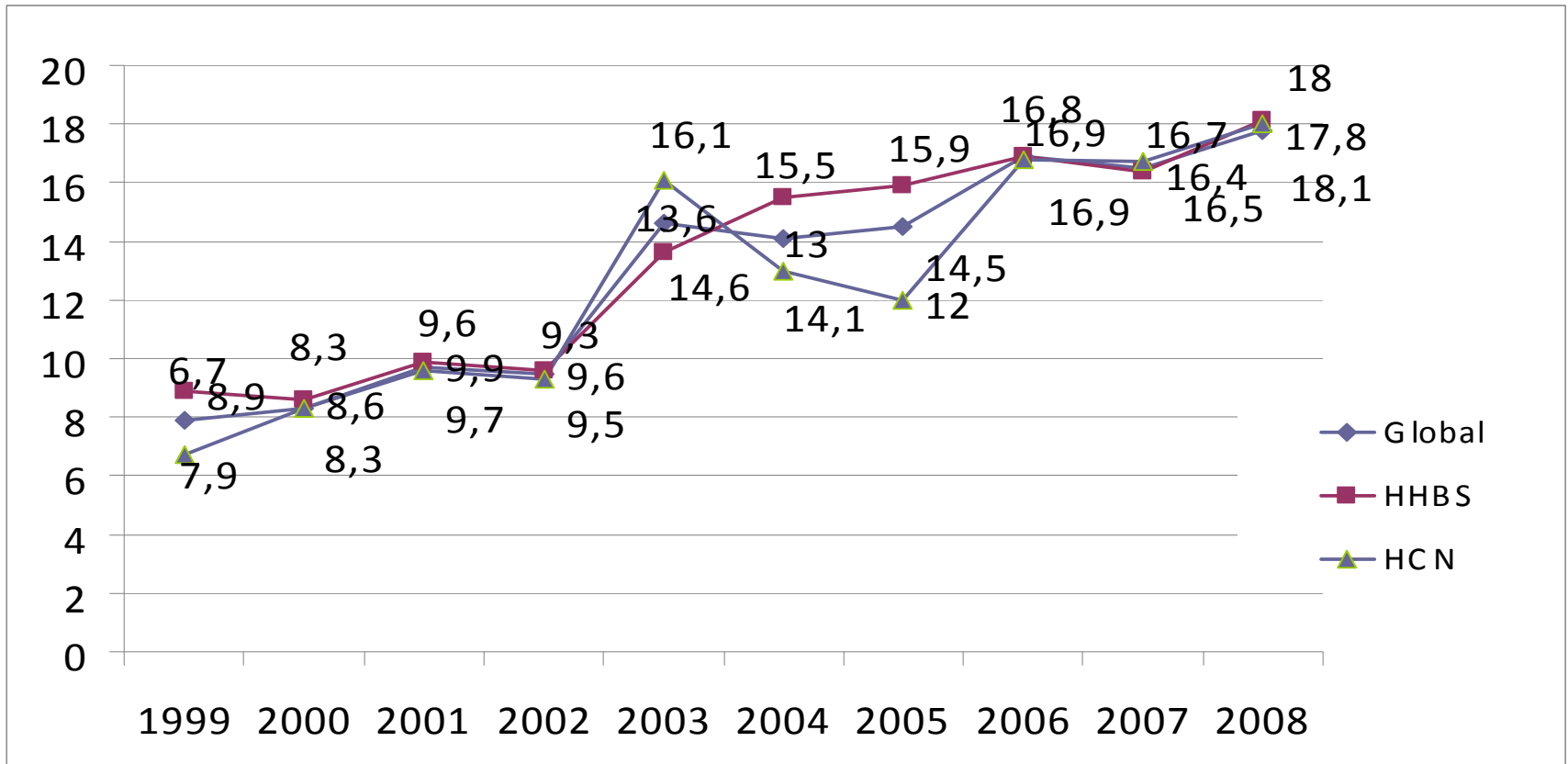


- Données épidémiologiques multicentriques: hospitalières
- Résistance en ville ??
- ☛ Collaboration avec cliniciens et les laboratoires privés +++ meilleure idée sur l'antibiorésistance en ville

## Fréquence de résistance aux antibiotiques des *E. coli* (2004-2008)

ATB	2004 (4839)	2005 (5397)	2006 (4798)	2007 (4851)	2008 (4756)
	R+I	R+I	R+I	I+R	R+I
Amox	61,8%	64,9%	(64,4%)	62.6%	67,1
Amc	31,7%	35%	(34,4%)	26.8%	24,4
Ctx/Caz	5,4%	5,8%	(7,6%)	6.5%	8
Imip	0	0	0	0	0
Genta	7,8%	8,3%	(6,2%)	9.5%	10,2
Amik	3,1%	3,7%	(4,5%)	4.9%	4,6
Colistine	0,14%	0,03%	(0,06%)	0	0,1*
Nal	17,5%	17,2%	(19,4%)	21,7%	19,6
Cipro	14,1%	14,2%	16,9%	16,5%	15,3
Sxt-tmp	42,2%	47,3%	(45,6%)	45.3%	42,8

# Évolution de la résistance à la ciprofloxacine chez les souches de *E. coli* (1999-2008)



***E. coli* producteur de BLSE de type CTX-M: milieu communautaire**

**→ isolées en milieu hospitalier++**

# Fréquence de résistance aux antibiotiques de *S. pyogenes*

ATB	2006 (123)			2007 (116)			2008		
	I	R	R+I	I	R	R+I	I	R	R+I
Peni G	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Genta H C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythro	1 (0,8%)	4 (3,2%)	4%	2 (1.7%)	4 (3.4%)	5.1%	1 (1%)	2 (2%)	3%
Clinda	0	5 (4%)	4%	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1.6%	2 (2%)	2 (2%)	4%
Pristina	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tétra	5 (4%)	96 (78%)	<b>82%</b>	2 (1.7%)	91 (78.4%)	<b>80.1%</b>	3 (3,1%)	75 (78,9%)	<b>83%</b>

## Fréquence de résistance aux antibiotiques de *S.aureus*

ATB	2004 (935)			2005 (1014)			2006 (1075)			2007 (1075)			2008 (1056)		
	R	I	R + I	R	I	R + I	R	I	R + I	R	I	R + I	R	I	R + I
Péni G/Amx	92.3	-	92.3	92	-	92	91.3	0	91.3	91.2	0	91.2	91.5	0	91.5
Oxa	18.3	-	18.3	18.3	-	18.3	21.6	-	21.6	20.1	0	20.1	16.3	0	16.3
Gm	7	0.3	7.3	7.3	0.3	7.6	6.1	0.6	6.7	3.3	0.1	3.4	5.3	0	5.3
E	18.6	3	21.6	16.3	3.6	19.9	21.8	4.4	26.2	17	5.6	22.6	11.5	3.7	15.2
L/ Clin	3.3	1	4.3	3.3	2	5.3	8.4	4.3	12.7	3.2	2.1	5.3	3.7	1.2	4.9
Pris	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0.4	0.2	0.7	0.9	0.3	0.2	0.5
Té	48	0.3	48.3	42.6	0	42.6	42.5	0.3	42.8	43.1	0.2	43.3	35.3	0.2	35.5
Sxt	3	2.3	5.3	3.3	3.3	6.6	3	1.8	4.8	1.8	0.8	2.6	0.8	0.9	1.7
Fos	1.5	0	1.5	5	0	5	5.4	0	5.4	1.8	0	1.8	3	0.3	3.3
Ofx	5.6	1	6.6	7.3	1.6	8.9	8.2	6	14	26.6	2.7	29.3	3.5	1	4.5
Van	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tei	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



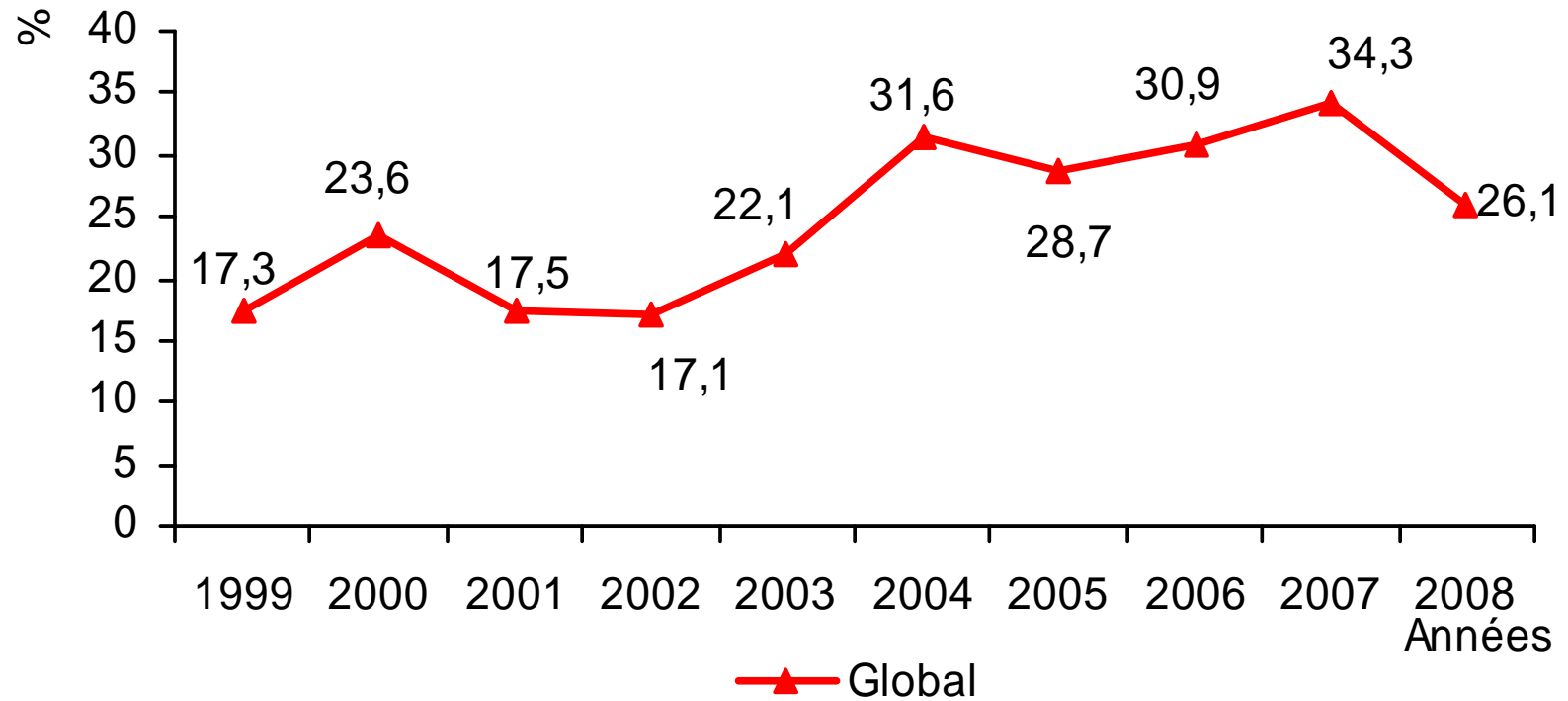
- SARM communautaire: 30 souches
- Virulentes+++ : PVL  
furonculoses récidivantes et pneumopathie  
communautaire graves++
- Community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine  
producing *Staphylococcus aureus*: first description in  
Tunisia

[Saïdani M](#), [Mesrati I](#), [Benzarti A](#), [Boussetta K](#), [Bousnina S](#), [Hamdoun M](#), [Ben Redjeb S](#) Tunis Med. 2008;86 :924-7 .

# Pneumocoques

- 200 souches
- PSDP: 51,5%
- enfant et sites non invasives
- sérotypes les plus fréquents: 19F, 6B, 6A, 19A, 14, 23F → étaient les plus R
- couverture vaccinale:  
54,5% heptavalent conjugué et  
73,5% vaccin 23 valence

# *H.influenzae*: Évolution de la résistance à l'ampicilline $\beta$ lac+



# CONCLUSION

Laboratoire: rôle+++ dans choix de l'antibiothérapie

## 1- Evaluation *in vitro* de activité des antibiotiques

Plusieurs techniques

→ Basées sur détermination CMI et CMB

→ En routine → **Antibiogramme: lecture interprétative +++**

## 2- Surveillance des taux de R

→ **Guider antibiothérapie probabiliste**