

Jacques Bille<sup>1</sup>

# Adoption par les laboratoires de microbiologie en Suisse de la norme EUCAST pour tester la sensibilité des bactéries aux antibiotiques : implications microbiologiques et cliniques

Dans le numéro 2 (avril 2011) de la revue pipette, nous avons expliqué au nom du Comité Suisse de l'Antibiogramme pourquoi la Société Suisse de Microbiologie recommande l'adoption, à partir de 2011, des recommandations de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour l'exécution et l'interprétation des antibiogrammes. Ce texte plus complet traite des implications microbiologiques et cliniques.

## Organisation et objectifs d'EUCAST

EUCAST comprend un comité élargi (General Committee) regroupant un représentant officiellement désigné pour chaque pays et un «Steering Committee», organisme réduit comprenant un représentant de chaque comité national existant (6) et deux délégués du comité général. EUCAST a des liens étroits avec EMEA (European Medicines Agency) et ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), et comprend en plus un groupe d'experts ad hoc et des sous-comités pour les antifongiques, les anaérobies et les systèmes experts.

## Les deux objectifs principaux d'EUCAST sont :

- établir les valeurs critiques (clinical breakpoints) pour les agents antimicrobiens existants et futurs, en collaboration avec l'ESCMID, EMEA et ECDC
- développer des méthodes standardisées pour tester la sensibilité aux agents antimicrobiens, ainsi que des procédures de contrôle de qualité internes.

## D'autres objectifs ont visé à :

- définir la distribution des CMI des souches sauvages (Wild Type MIC) pour chaque espèce bactérienne ou fongique
- interagir avec des organismes/organisations tels que EMEA, ECDC, EFSA et EARSS, ainsi qu'avec les comités nationaux impliqués dans la détermination des tests de sensibilité et de résistance.

Pour la Suisse, le partenaire de l'EUCAST est le SAC (Swiss Antibio-gram Committee) créé en juin 2010 à partir d'un groupe de travail de la Société suisse de microbiologie (voir site web SGM/SSM : [www.swissmicrobiology.ch](http://www.swissmicrobiology.ch)). Ce comité comprend des représentants désignés de la Société suisse de maladies infectieuses, d'hygiène hospitalière, de Swiss Noso et d'Anresis.

Le rôle principal du SAC est d'aider les laboratoires à implémenter la méthode EUCAST et d'examiner les implications de cette implémentation, non seulement au niveau du laboratoire, mais aussi de la thérapie antimicrobienne et des mesures épidémiologiques et de contrôle de l'infection.

Par rapport à la norme CLSI, la norme EUCAST offre un certain nombre d'avantages :

- elle se base sur les indications d'antibiothérapie approuvées par EMEA, ainsi que sur les dosages utilisés en Europe
- elle est indépendante de tout intérêt commercial, transparente et compréhensible
- elle est accessible au domaine public gratuitement

## Einführung der EUCAST-Antibiotika-Richtlinien durch die schweizerischen Laboratorien: mikrobiologische und klinische Implikationen

In der Nr. 2 der Pipette (April 2011) haben wir im Namen des Schweizerischen Komitees für das Antibiogramm (SAC) erklärt, wieso die Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie empfiehlt, für die Durchführung und Interpretation der Antibiogramme ab dem Jahre 2011 die Richtlinien nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zu übernehmen. Prof. J. Bille, Präsident des Swiss Antibio-gramm Committee, hat im französischen Artikel die Organisation, Ziele und Methodik von EUCAST wie auch die Auswirkungen auf das Labor erklärt. Sie finden die deutsche Übersetzung dieses Artikels wie auch die Einführungsdokumente der Antibiotika-Richtlinien nach EUCAST des Schweizerischen Antibiogramm-Komitees unter [www.swissmicrobiology.ch](http://www.swissmicrobiology.ch) → Medical Microbiology → activites oder direkt von der ersten Seite ganz unten über «Swiss Antibio-gramm Committee».

Reinhard Zbinden – Präsident SGM-SSM 2010–2012, Sekretär des SAC.

- elle est révisée régulièrement à la simple initiative de nombreux partenaires (EMEA, EUCAST, compagnies pharmaceutiques).

## Méthodologie de l'EUCAST

Le processus suivi par EUCAST permettant la détermination des valeurs critiques (clinical breakpoints) est une démarche complexe qui se base sur de nombreux paramètres :

- la ou les posologie(s)

<sup>1</sup> Prof Jacques Bille, Président Swiss Antibio-gramm Committee

- le microorganisme cible
- la distribution des CMI pour les organismes cibles sans mécanisme de résistance qui définit la «population sauvage» ou *wild type distribution*, un concept fondamental et original à EUCAST
- le second concept fondamental d'EUCAST est de considérer que cette population dite sauvage ne peut pas être artificiellement séparée en deux par des concentrations critiques. Cette distribution définit une valeur de CMI maximale pour les souches d'une espèce donnée qui n'ont pas de mécanisme de résistance (cette valeur de CMI est dénommée ECOFF pour **Epidemiological CutOFF**) .
- les mécanismes de résistance et les CMIs correspondantes
- les indications cliniques
- les valeurs de pharmacocinétique (Cmax, Auc, T1/2, liaison aux protéines, Vd) et de pharmacodynamique (Cmax/CMI, Auc/CMI, Monte Carlo simulation)
- la réponse clinique par rapport à une valeur de CMI donnée.

EUCAST a standardisé essentiellement des méthodes phénotypiques comme la détermination de la CMI en agar ou bouillon, ainsi que les diamètres critiques de la méthode de diffusion à partir de disques et les adaptations aux automates (Vitek, Phoenix, Microscan). Ces méthodes sont reproductibles, quantifiables, et prédisent la sensibilité et la résistance.

EUCAST produit des tables pour chaque antibiotique et organisme(s) cible. Par rapport aux tables CLSI, il faut noter que EUCAST ne publie pas de zone intermédiaire et utilise pour les valeurs critiques (breakpoints)  $\leq X$  µg/ml pour S (sensible) et  $> Y$  µg/ml pour R (résistant) pour les CMIs, et réciproquement  $\geq X$  mm pour S (sensible) et  $< Y$  mm pour R (résistant) pour les diamètres d'inhibition.

Ces tables sont accessibles sur le site Internet de l'EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)) et un simple clic sur le nom de l'antibiotique permet de consulter le document complet amenant à définir les valeurs critiques. Le site Internet fournit tous les documents nécessaires

à la réalisation des tests et leur interprétation.

### Impacts au niveau du laboratoire

L'implémentation de la norme EUCAST va entraîner des modifications importantes par rapport à la norme (CLSI) précédemment utilisée par la majorité des laboratoires suisses. Ces modifications concernent avant tout deux aspects :

1. Les principales modifications au niveau des laboratoires entre EUCAST et CLSI concernent les modifications sur le plan technique (milieux de cultures, concentration des disques d'antibiotiques, conditions d'incubation) à prendre en compte par les laboratoires de microbiologie.

En ce qui concerne la méthode de diffusion en agar (disk diffusion), plusieurs modifications ont été introduites par la méthode EUCAST :

- utilisation de 2 milieux de culture solides (agar):
  - Mueller-Hinton (MH) pour les bactéries non fastidieuses et
  - MH supplémentée avec 5% de sérum de cheval et 20 mg/L de  $\beta$ -NAD (MHF) pour les streptocoques, y compris *Streptococcus pneumoniae*, les *Haemophilus* spp., ainsi que d'autres microorganismes fastidieux
  - les plaques sont incubées à 35 °C  $\pm 1$  °C pour 18  $\pm$  2 h à l'air atmosphérique (plaques MH) ou dans 5% CO<sub>2</sub> (plaques MH-F)
  - le contenu des disques en antibiotique est souvent différent par rapport à la méthodologie CLSI.

2. Les modifications sur le plan de l'interprétation de l'antibiogramme due aux changements de concentrations critiques (breakpoints) – généralement plus basses – entraînant un nombre plus élevé de souches reportées comme non sensibles (ou résistantes) à un antibiotique. Ceci va toucher essentiellement :

- les glycopeptides pour les staphylocoques et les entérocoques
- les bétalactames pour les entérobactéries
- les aminoglycosides pour les staphylocoques et la résistance de haut niveau pour les entérocoques

- la pénicilline pour les streptocoques viridans.

En revanche, dans de nombreuses situations il n'y a pas de changement, comme par exemple :

- la détermination de la résistance à la méticilline chez les staphylocoques dorés et à coagulase négative
- le screening pour la sensibilité des pneumocoques à la pénicilline
- les règles concernant la clindamycine en cas de résistance MLS inductible.

A noter que la norme CLSI a récemment modifié, elle aussi, un certain nombre de concentrations critiques (et en particulier celles des bétalactamines vis-à-vis des bacilles Gram négatif), de telle sorte que les différences parfois importantes entre anciennes valeurs CLSI et valeurs EUCAST se sont amenuisées pour la plupart d'entre elles. Par exemple, EUCAST et CLSI indiquent que la recherche de BLSE peut être utile sur un plan épidémiologique et de contrôle de l'infection. Il s'agit là d'une modification de pratique importante dont les implications sur le plan clinique ou épidémiologique ne sont pas nécessairement bien établies. Considérant cette incertitude, le SAC a émis à l'intention des laboratoires suisses la recommandation de poursuivre pour 2 ans au moins la recherche systématique de BLSE. Les deux prochaines années devraient permettre d'accumuler des informations supplémentaires sur la nécessité ou non de poursuivre ce screening et de mettre sur pied un réseau de laboratoires de référence pour déterminer les mécanismes de résistance des souches non sensibles.

Correspondance:  
 Prof. Jacques Bille  
 Institut de Microbiologie  
 Université de Lausanne  
 Rue du Bugnon 44  
 1011 Lausanne  
 Tél. 079 470 88 25  
[jacques.bille@chuv.ch](mailto:jacques.bille@chuv.ch)