

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESE 2017 TOU3 2060

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alice-Anne JANIN

**AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DE
REANIMATION AVEC PAVM : LES DIFFERENTS AXES D'ACTION D'UN
LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE – EXEMPLE DU CHU DE
TOULOUSE**

Le 29 septembre 2017

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marion GRARE

JURY

Président : Madame le Professeur Christine ROQUES-CESCHIN

1er assesseur : Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

2ème assesseur : Madame le Docteur Muriel ALVAREZ

3ème assesseur : Monsieur le Docteur Bernard GEORGES

4ème assesseur : Monsieur le Docteur David ROUSSET

5ème assesseur : Monsieur le Docteur Remi MENUT

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
PEM. PERE D.	Pharmacognosie
Mme PORTHE G.	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christine ROQUES-CESCHIN

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je n'oublierai pas votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne.

A Madame le Docteur Marion GRARE

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me donnant ce sujet, de m'avoir conseillée, guidée et encouragée jusqu'au bout. Merci pour ta gentillesse, ton enthousiasme et ton efficacité qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Mais merci aussi pour ta pédagogie et tout l'enseignement que tu as su m'apporter au cours de mes semestres en bactériologie. Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury, d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise clinique.

A Monsieur le Docteur Bernard GEORGES

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et à la critique de ce travail. Je vous en suis très reconnaissante.

A Madame le Docteur Muriel ALVAREZ

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Votre présence me semblait indispensable et vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. J'ai apprécié votre humour ainsi que votre pédagogie lors des réunions de bactériologie qui m'ont beaucoup apporté.

A Monsieur le Docteur Rémi MENUT

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre aide et votre gentillesse tout au long de ce projet.

A Monsieur le Docteur David ROUSSET

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse ainsi que pour l'aide que vous avez pu m'apporter durant ce travail.

A mes parents,

Comment vous remercier en si peu de phrases pour votre amour et votre soutien incommensurables. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et supportée, sans limite. Merci de m'avoir permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui...

A mon frère,

Pour tous ces moments de complicité passés et à venir, pour nos bêtises, nos moments de rigolade, pour ta tendresse et ton soutien. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour moi.

A mes grand parents,

Pour toute la sagesse et l'amour que vous m'avez offert. Merci plus particulièrement à ma petite Mam pour ton soutien et tous les conseils que tu m'as apporté durant mes études et durant ce travail, toi, puits de sciences, pour qui la pharmacie et la recherche n'ont aucun secret. Je te dédie cette thèse.

A mon Jules,

Ma plus belle rencontre de cet internat... Merci pour ton amour et ton soutien, pour ta présence à mes côtés, merci de croire en moi. Je t'aime.

A ma Shéshé,

Ma plus belle amitié ! Merci d'avoir toujours été là, pour tous ces moments à refaire le monde, ces fous rires, ces semestres de complicité. Nous étions et j'espère resterons inséparables...

Aux copines lyonnaises, A ma Lulu, Jojo, Marie-Alix et Pauline, merci de rester toujours présentes à mes côtés après toutes ces années. Vive les weekend entre copines où on se retrouve comme si nous ne nous étions jamais quittées.

A tous les Toulousains,

A Manu, Momo, Elodie, Louis-Thomas, Marie-Céline, Anne-Lise, Brice, Camille, Julien G, Julien L, JK, Angèle, Cédric, Antho, Tiphaine, Etienne, Greg, Sam, Laurie, Thibaut, Marion, Quentin, Jérôme, John, Arnaud, Catherine, Sarah, Agnès, Sanaa, Guillaume, Yvan, Laura, John, Romain, Thierry, Morgane, Stella.

Merci pour tous ces moments partagés depuis le premier jour de l'internat jusqu'au dernier, pour tous ces semestres remplis de travail mais surtout de fous rires, de potins, de soirées endiablées, de pauses café et de complicité.

A toute l'équipe du CHIVA, un grand merci pour votre accueil chaleureux, votre bonne humeur, et la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour tout !

Aux techniciens du laboratoire de Bactériologie qui ont participé à ma formation, et plus particulièrement à Julie, merci pour ta patience et ton aide pour réaliser ce travail. Et sans oublier Muriel, la secrétaire du labo, pour sa gentillesse.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES	6
ABRÉVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	9
INTRODUCTION	12
I. Ecologie bactérienne et prise en charge des PAVM dans les services de Réanimation au CHU de Toulouse	14
A. Revue bibliographique : diagnostic et prise en charge d'une PAVM	14
1. Diagnostic clinique	14
2. Diagnostic microbiologique.....	16
3. Prise en charge thérapeutique des PAVM	18
B. Qu'en est-il dans les services de Réanimation au CHU de Toulouse ?	22
1. Matériel et méthodes.....	22
2. Résultats.....	23
a. Écologie bactérienne	23
b. Epidémiologie de la résistance bactérienne	28
c. Pratiques en termes d'antibiothérapie probabiliste.....	31
3. Conclusion	38
II Comment le laboratoire peut-il améliorer le diagnostic des PAVM ?	39
A. 1 ^{er} axe : Intérêt du suivi bihebdomadaire des aspirations trachéales ?	39
1. Revue bibliographique.....	39
2. Stratégies employées au CHU de Toulouse.....	45
3. Conclusion	46
B. 2 ^{ème} axe : Intérêt potentiel du rendu rapide de l'examen direct	46
1. Revue bibliographique.....	46
2. Application au CHU de Toulouse.....	48
3. Conclusion	49
III. Comment améliorer la prise en charge thérapeutique des PAVM ?	50
A. 1 ^{er} axe : Quelles bactéries retrouvées ? sous quel délai ?	50
1. Données au CHU de Toulouse.....	50
2. Conclusion	51

B. 2 ^{ème} axe : Améliorer le délai de rendu de la sensibilité aux antibiotiques en réalisant des antibiogrammes directs à partir des prélèvements respiratoires.....	51
1. Revue de la littérature	51
2. Mise en place au CHU de Toulouse : matériels et méthodes	53
3. Mise en place au CHU de Toulouse : résultats	56
4. Discussion	67
5. Accréditation de la méthode	69
6. Conclusion	69
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE	74
ANNEXE	79
Annexe I : Avis du Comité d'éthique de la recherche du CHU de Toulouse.....	79
Annexe II : Tableau détaillé des résultats des antibiogrammes directs	80
Annexe III : Exemples d'antibiogrammes directs	103
Annexe IV : Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition	105

ABRÉVIATIONS

AMC : Amoxicilline – Acide clavulanique

API 2 : Ampicilline

AT : aspiration endo-trachéale

ATS : American Thoracic Society

BB : brossage bronchique

BGN : bacille à Gram négatif

BLSE : β lactamase à spectre étendu

BMR : bactérie multi-résistante

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CGP : cocci à Gram positif

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score

CRO : ceftriaxone

CZD : Ceftazidime

FAB : fibro-aspiration bronchique

FDR : facteur de risque

FEP : Céfépime

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

FOX : Céfoxitine

IDSA : Infectious Diseases Society of America

LBA : lavage broncho-alvéolaire

MEM : Méropénème

MHE : gélose Mueller-Hinton

MHF : gélose Mueller-Hinton + 5% sang de cheval + β -NAD

NAD : Nicotamide-Adénine-Dinucléotide

ORL : oto-rhino-laryngologique

PaO₂ : pression partielle en oxygène

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PTZ : Piperacilline – Tazobactam

SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline

SASM : *S. aureus* sensible à la méticilline

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

UFC : unité formant colonie

VM : ventilation mécanique

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Clinical Pulmonary Infection Score, modifié d'après Klompas, 2007(14).	15
<u>Tableau II</u> : Seuil de significativité des cultures bactériennes (20).	17
<u>Tableau III</u> : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM au sein des services de Réanimation polyvalente, modifié d'après Chastre, 2002(1).	17
<u>Tableau IV</u> : Facteurs de risque de BMR dans les PAVM (18).	19
<u>Tableau V</u> : Antibiothérapie probabiliste des PAVM avec facteurs de risque de SARM et double antibiothérapie anti-pyocyanique, modifié d'après Kalil 2016 (18).	20
<u>Tableau VI</u> : Micro-organismes responsables de PAVM et antibiothérapie recommandée, modifié d'après Chastre 2002(1).	21
<u>Tableau VII</u> : Recommandations concernant la prise en charge probabiliste des PAVM en Réanimation, d'après Trouillet (30).	21
<u>Tableau VIII</u> : Tableau récapitulatif des bactéries responsables de PAVM précoces en Réanimation polyvalente et Réanimation de Neurochirurgie.	24
<u>Tableau IX</u> : Tableau récapitulatif des bactéries responsables de PAVM tardives en Réanimation polyvalente et Réanimation de Neurochirurgie.	26
<u>Tableau X</u> : Tableau récapitulatif de la prévalence de SARM dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	28
<u>Tableau XI</u> : Tableau récapitulatif de la prévalence de <i>P. aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	29
<u>Tableau XII</u> : Tableau récapitulatif de la prévalence d'Entérobactéries productrices de BLSE dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	29
<u>Tableau XIII</u> : Prévalence des PAVM à <i>S. aureus</i> dans les différents services de Réanimation du CHU de Toulouse.	30
<u>Tableau XIV</u> : PAVM dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.	31
<u>Tableau XV</u> : PAVM dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.	34
<u>Tableau XVI</u> : PAVM dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil.	36
<u>Tableau XVII</u> : Revue de la littérature des quelques publications traitant de l'intérêt des prélèvements respiratoires systématiques dans la prise en charge des PAVM	43
<u>Tableau XVIII</u> : Délai de positivité des cultures bactériennes.	50
<u>Tableau XIX</u> : Répartition du délai de pousse par bactérie.	51

<u>Tableau XX</u> : AntibioGramme direct et antibioGrammes réalisés en routine sur les aspirations trachéales (n°MOLIS : AT n°1 : 7137-2141 ; AT n°2 : 7137-4593).....	59
<u>Tableau XXI</u> : AntibioGrammes des deux <i>E. coli</i> isolés.....	62
<u>Tableau XXII</u> : Discordances observées entre les deux techniques d'antibioGrammes.	64

FIGURES

<u>Figure 1</u> : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM précoces en fonction du service de Réanimation.	25
<u>Figure 2</u> : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM tardives en fonction du service de Réanimation.	27
<u>Figure 3</u> : Prévalence de SARM dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	28
<u>Figure 4</u> : Prévalence de <i>P. aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	29
<u>Figure 5</u> : Prévalence d'Entérobactéries productrices de BLSE dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.	29
<u>Figure 6</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.....	32
<u>Figure 7</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.....	32
<u>Figure 8</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.	34
<u>Figure 9</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.	35
<u>Figure 10</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil.	37
<u>Figure 11</u> : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil.	37
<u>Figure 12</u> : Sensibilité et spécificité des différents scores diagnostiques (42)	48
<u>Figure 13</u> : Résultats préliminaires des examens directs et cultures réalisés au cours du protocole PLUS.....	°49
<u>Figure 14</u> : AntibioGrammes directs réalisés à partir des aspirations trachéales (n°MOLIS: 7135-1917 et 7135-5022).....	55
<u>Figure 15</u> : Test du « bouchon de champagne » permettant la détection de la présence de BLSE.	56
<u>Figure 16</u> : Exemples d'antibioGrammes directs réalisés à partir de prélèvements respiratoires monomicrobiens (n° MOLIS : A : 7135-1922 - B : 7137-0977).....	57

Figure 17 : Exemples d'antibiogrammes directs réalisés à partir de prélèvements respiratoires polymicrobiens (n° MOLIS : A : 7177-2338 - B : 7176-1386).	58
<u>Figure 18</u> : Antibiogramme direct réalisé à partir de l'aspiration trachéale (n° MOLIS:7156-1885) ..	60
<u>Figure 19</u> : Isolement de différentes colonies de <i>P. aeruginosa</i> à partir de l'antibiogramme direct réalisé sur l'aspiration trachéale (n°MOLIS : 7156-1885).	61
<u>Figure 20</u> : Antibiogramme direct réalisé à partir de l'aspiration trachéale (n° MOLIS: 7176-1386)..	62
<u>Figure 21</u> : Représentation schématique des principaux résultats de l'étude.	66
<u>Figure 22</u> : Image de synergie observée sur deux antibiogrammes directs réalisés à partir d'aspirations trachéales.....	67

INTRODUCTION

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une pneumopathie survenant après au moins 48 heures de ventilation mécanique (VM). Cette infection nosocomiale correspond à une atteinte du parenchyme pulmonaire, qui ne doit ni être présente, ni être en période d'incubation à l'admission du patient. C'est une pathologie fréquente qui dans la plupart des études a une incidence de 8 à 28% dans les services de Réanimation, où elle correspond d'ailleurs à la complication infectieuse la plus fréquente. L'apparition de cette infection nosocomiale est associée à des durées de VM plus longues, une durée d'hospitalisation en moyenne majorée de 7 jours, et est à l'origine d'une importante surmortalité puisqu'elle s'accompagne d'une mortalité élevée entre 24 et 50% selon les études (1-4). Cette mortalité est majorée en cas d'âge extrême, d'infection par *P. aeruginosa* et de traitement antibiotique inadapté. D'autres facteurs pronostiques ont été individualisés tels que le caractère bilatéral de la pneumonie, un terrain sous-jacent précaire, une détresse respiratoire associée ou encore l'existence d'un choc septique (5). La durée de la ventilation mécanique représente un facteur de risque important dans le développement de PAVM. En outre, cette morbi-mortalité est également à l'origine d'une augmentation des coûts de soins entre 10 000 et 40 000 dollars par hospitalisation selon des études américaines (6,7).

Une antibiothérapie précoce et adaptée a montré son intérêt dans l'amélioration de l'issue du patient. Néanmoins, le diagnostic de PAVM reste un challenge puisqu'il repose actuellement sur une multitude de critères cliniques, biologiques et radiologiques dont l'utilisation est recommandée par des sociétés savantes (8,9).

Devant l'incidence élevée des PAVM au sein des services de Réanimation ainsi que de l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide et adaptée des patients, nous avons souhaité explorer différents axes d'amélioration pouvant être mis en place au sein d'un laboratoire de Bactériologie afin d'aider au diagnostic des PAVM et à l'adaptation précoce de l'antibiothérapie. Pour cela, nous avons étudié les différentes étapes nécessaires à l'établissement du diagnostic et à la prise en charge des patients présentant des PAVM. Ainsi, l'examen direct après coloration de Gram des liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou des fibro-aspirations bronchiques (FAB) ainsi que des antibiogrammes directs sur les prélèvements respiratoires initiaux pourraient fournir des informations rapides et corrélées aux résultats des cultures ultérieures (10).

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux patients des services de Réanimation polyvalente des hôpitaux de Rangueil et de Purpan ainsi qu'à ceux du service de Réanimation de Neurochirurgie de l'hôpital de Purpan, au CHU de Toulouse.

Nous ferons dans une première partie un état des lieux de l'écologie bactérienne des PAVM ainsi que leur prise en charge au sein des différents services de Réanimation polyvalente et de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Toulouse. Nous verrons au décours des deux parties suivantes, les axes d'amélioration pouvant être apportés au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique des PAVM, au sein du laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse.

I. Ecologie bactérienne et prise en charge des PAVM dans les services de Réanimation au CHU de Toulouse

A. Revue bibliographique : diagnostic et prise en charge d'une PAVM

1. Diagnostic clinique

Une PAVM correspond à une pneumopathie apparaissant chez un patient sous assistance respiratoire pouvant être soit invasive par l'intermédiaire d'un tube endo-trachéal ou d'une trachéotomie, soit non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou de tout autre procédé, et cela dans les 48h après le début de la mise sous VM (11,12). Une PAVM précoce est définie par une pneumopathie apparaissant dans les 4 premiers jours qui suivent la mise en place de la ventilation mécanique. Une PAVM tardive se définit quant à elle comme une pneumopathie secondaire à une ventilation mécanique pour une durée supérieure ou égale à 5 jours (1).

Le diagnostic de PAVM repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques simples tels que : des signes systémiques d'infection, une apparition ou une aggravation d'infiltrats pulmonaires à la radiologie et une confirmation bactériologique de l'infection du parenchyme pulmonaire (9). La présence de signes cliniques non spécifiques, d'infiltrats pulmonaires non infectieux et d'une colonisation du tractus respiratoire supérieur par des bactéries potentiellement pathogènes complique le diagnostic des PAVM (13). La faible valeur diagnostique de ces paramètres a incité l'utilisation de scores composites, dont le plus répandu est le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). Ce dernier, décrit pour la première fois par Pugin *et al.*, regroupe 7 variables : la température, la leucocytose, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, l'aspect de la radiographie pulmonaire, les caractéristiques des aspirations trachéales (volume, aspect purulent), l'évolution de l'infiltrat pulmonaire et les résultats de la culture des aspirations endo-trachéales (8,9) (*Tableau 1*).

Ce score, allant de 0 à 12, est en faveur d'une PAVM s'il est strictement supérieur à 6.

Tableau I : Clinical Pulmonary Infection Score, modifié d'après Klompas, 2007(14).

Paramètres	Points
Température (°C)	
36,5-38,4	0
38,5-38,9	1
<36 ou >39	2
Leucocyte (G/L)	
4,0-11,0	0
<4 ou >11	1
Band forms>0,5	ajouter 1
Sécrétions trachéales	
absence	0
non purulentes	1
purulentes	2
Oxygénation PaO₂/FiO₂ (mmHg)	
>240 ou SDRA	0
<240 et/ou absence SDRA	2
Radiographie thorax	
pas infiltrat	0
infiltrat diffus	1
infiltrat localisé	2
Culture aspiration trachéale	
Absence de bactérie pathogène ou stérile	0
Présence de bactéries pathogènes	1
Présence de bactéries pathogènes concordant avec l'examen microscopique au GRAM	2

Band form : étape intermédiaire entre métamyélocyte et polynucléaire neutrophile

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Néanmoins, les paramètres employés dans ce score présentent une pondération estimée de manière empirique ce qui a valu la remise en cause de son utilité clinique récemment. En effet, la définition du score CPIS met en jeu des critères d'évaluation en partie subjectifs, ce qui rend difficile la certitude diagnostique (2). Certaines limites à l'utilisation de cette définition ont été mises en évidence : diagnostic de PAVM par excès ou par défaut, absence de corrélation avec le diagnostic histologique, faible reproductibilité du diagnostic entre cliniciens (15) et importante variabilité inter-établissement dans le diagnostic de cette pathologie (16). Dans leur méta-analyse, Zilberberg *et al.* ont ainsi montré que le score CPIS présentait une sensibilité et une spécificité insuffisante dans le diagnostic des PAVM variant respectivement entre 61 et 72% et entre 42 et 85% (17). Les dernières recommandations publiées par la Infectious Diseases Society of America (IDSA) et par la American Thoracic Society (ATS) en 2016, soulignent, elles-aussi, le manque de sensibilité et de spécificité du score CPIS dans le diagnostic des PAVM (respectivement 65% et 64%) et l'initiation de

l'antibiothérapie (18). Actuellement, il n'existe pas de gold standard en ce qui concerne le diagnostic précoce des PAVM. L'association des résultats microbiologiques au diagnostic clinique permet ainsi d'en améliorer les performances, c'est ce que nous allons voir dans le paragraphe suivant.

2. Diagnostic microbiologique

Une stratégie reposant uniquement sur des critères cliniques et radiologiques présente un risque de prise en charge antibiotique excessive. En effet, la colonisation bactérienne trachéo-bronchique, le tableau clinico-biologique de sepsis ou encore les images radiologiques d'infiltrats pulmonaires ne traduisent pas forcément la présence d'une infection. C'est pourquoi l'intégration de la culture quantitative des prélèvements respiratoires permet d'améliorer l'identification des patients ventilés présentant une réelle PAVM et d'aider à la prise en charge antibiotique pour qu'elle soit le plus adaptée possible (19).

La documentation microbiologique obtenue après culture bactérienne repose sur l'utilisation de deux catégories de prélèvements respiratoires : les prélèvements dits invasifs (LBA, miniLBA, FAB et prélèvement distal protégé) et les prélèvements non invasifs (aspiration endo-trachéale (AT) et expectoration). Parmi les techniques non invasives, l'aspiration trachéale est encore souvent utilisée en raison de sa simplicité de réalisation et son moindre coût.

Au laboratoire, les prélèvements sont examinés microscopiquement avant leur mise en culture. Concernant les aspirations endo-bronchiques et endo-trachéales, l'examen microscopique permet d'évaluer dans un premier temps la qualité du prélèvement, après coloration au May-Grunwald-Giemsa, au faible grossissement (*100) : l'estimation de la quantité de cellules épithéliales reflète le degré de contamination salivaire. L'étape suivante consiste à rechercher au fort grossissement (*1000), après coloration de Gram, les différents morphotypes bactériens : on recherchera une flore monomorphe et/ou la présence de bactéries dans les polynucléaires, qui sont des critères en faveur d'une infection. Après concertations avec les réanimateurs du CHU de Toulouse, il a été décidé de ne pas réaliser l'examen direct sur les aspirations trachéales devant la non contribution de ce dernier dans ce type de prélèvement.

La mise en culture des prélèvements respiratoires doit être aussi rapide que possible pour éviter la perte de viabilité des bactéries pathogènes et la prolifération des bactéries commensales. Les milieux de cultures sont incubés, en aérobiose en présence ou non de 5% de CO₂, 48 heures pour les prélèvements non protégés et 5 jours pour les prélèvements

bronchoscopiques. Le seuil de significativité des cultures bactériennes est variable en fonction du type de prélèvement (20) (Tableau II).

Tableau II : Seuil de significativité des cultures bactériennes (20).

Type de prélèvement	Seuil (UFC/mL)
Expectoration	$\geq 10^7$
Aspiration trachéale	$\geq 10^5$
Lavage broncho-alvéolaire/ Fibro-aspiration bronchique	$\geq 10^4$
Brossage bronchique protégé	$\geq 10^3$

UFC : Unité Formant Colonie

Ces prélèvements respiratoires permettent d'évaluer et de suivre l'épidémiologie des PAVM.

Ainsi, grâce aux données de 24 études, Chastre *et al.* ont établi la répartition bactérienne chez des patients atteints de PAVM, dans les services de Réanimation polyvalente. Ils ont ainsi mis en évidence la prédominance des bacilles à Gram négatif puisque ces derniers représentent 58% des bactéries isolées avec en première ligne *P. aeruginosa* (24%) et les Entérobactéries (14%) suivi de *Acinetobacter spp.* (8%). Il est à noter une proportion importante d'infections liées à *S. aureus* (20%) (Tableau III).

Tableau III : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM au sein des services de Réanimation polyvalente, modifié d'après Chastre, 2002(1).

Agents pathogènes	Fréquence (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	7,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,7
Entérobactéries*	14,1
<i>Haemophilus spp.</i>	9,8
<i>Staphylococcus aureus</i> dont :	20,4
- <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline (44,3%)	
- <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (55,7%)	
<i>Streptococcus spp.</i>	8,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,1
Staphylocoque à coagulase négative	1,4
<i>Neisseria spp.</i>	2,6
Anaérobies	0,9
Agents fongiques	0,9
Autres (<1% de chaque)**	3,8

* Distribution : *Klebsiella spp.* 15,6%, *Escherichia coli* 24,1%, *Proteus spp.* 22,3%, *Enterobacter spp.* 18,8%, *Serratia spp.* 12,1%, *Citrobacter spp.* 5,0%, *Hafnia alvei* 2,1%.

** comprenant : *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.* et *Enterococcus spp.*

Hayon *et al.* retrouvent dans leur étude une répartition des bactéries responsables de PAVM en Réanimation proche de celle décrite précédemment avec à nouveau une prédominance des bacilles à Gram négatif (49%), dont *P. aeruginosa* (16%) et *A. baumannii* (10%), et une part non négligeable d'infections liées à *S. aureus* (20%) (21).

Cependant, l'épidémiologie n'est pas la même selon qu'on s'intéresse aux PAVM précoces ou tardives. Comme l'ont montré Kalanuria *et al.*, les bactéries responsables des PAVM varient en fonction du caractère précoce ou tardif de l'infection (22). En effet, on retrouve habituellement dans les PAVM précoces des bactéries présentant un profil sensible aux antibiotiques telles que : *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) ou encore des Entérobactéries « sauvages », ne présentant pas de résistances acquises. Au contraire, on retrouve habituellement dans les PAVM tardives des bactéries présentant un profil plus résistant aux antibiotiques telles que : *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et des Entérobactéries possédant une β lactamase à spectre étendu (BLSE).

De la même façon, le profil des patients étant différent, l'épidémiologie n'est pas la même selon qu'on s'adresse à des services de Réanimation polyvalente ou neurochirurgicale. Quelques études retrouvent une prévalence des PAVM plus élevées dans les services de Réanimation de Neurochirurgie, aux alentours des 40% (23–25). Les pathogènes principalement retrouvés dans ces infections nosocomiales sont SASM et *H. influenzae* (24). Enfin, il a été décrit un nombre plus importante de PAVM à *A. baumannii* chez les patients hospitalisés en Réanimation de Neurochirurgie ou présentant un traumatisme crânien (5,26).

Nous verrons plus loin l'épidémiologie des PAVM précoces et tardives au sein des différents services de Réanimation du CHU de Toulouse.

3. Prise en charge thérapeutique des PAVM

Devant une suspicion de PAVM, l'antibiothérapie probabiliste est mise en place le plus tôt possible, le pronostic étant lié à la précocité de la mise en route du traitement (8). Les modalités de prescription de cette antibiothérapie empirique ont été décrites dans les recommandations de l'ATS et celles de l'IDSA en 2005 et reposaient sur un faisceau d'arguments (27) :

- Le type de Réanimation
- L'écologie bactérienne du service d'hospitalisation
- Une exposition aux antibiotiques récente
- La durée de ventilation
- Les facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (BMR)

Néanmoins, ces recommandations ont été réévaluées en 2016 (18). En effet, après avoir au préalable déterminé les facteurs de risque de BMR (*Tableau IV*), il est conseillé d'associer de 2 à 3 antibiotiques pour couvrir à la fois *S. aureus*, *P. aeruginosa* et les autres bacilles à Gram négatif.

Tableau IV : Facteurs de risque de BMR dans les PAVM (18).

Facteurs de risque de BMR dans les PAVM
Antibiothérapie intraveineuse dans les 90 jours précédents
Hospitalisation récente ≥ 5 jours
Choc septique concomitant avec la PAVM
SDRA précédant la PAVM
Épuration extra-rénale

La prise en charge antibiotique est fonction du risque de BMR et du niveau de résistance observé dans l'unité de soins mais doit suivre dans la mesure du possible les règles suivantes :

- l'antibiothérapie devra toujours couvrir SASM, *P. aeruginosa* et autres bacilles à Gram négatif

- un antibiotique couvrant SARM sera prescrit quand :

- présence d'un facteur de risque de BMR (*Tableau IV*)
- prévalence de SARM locale $\geq 10\%$ -20% ou prévalence inconnue

- une bi-antibiothérapie active sur *P. aeruginosa* sera prescrite si :

- présence d'un facteur de risque de BMR (*Tableau IV*)
- prévalence de la résistance à un antibiotique utilisé en monothérapie $> 10\%$ (selon les données épidémiologiques du service)

Les différents antibiotiques pouvant être mis en place en probabiliste sont résumés dans le *tableau V*.

Tableau V : Antibiothérapie probabiliste des PAVM avec facteurs de risque de SARM et double antibiothérapie anti-pyocyanique, modifié d'après Kalil 2016 (18).

Antibiotique ciblant les bactéries à Gram positif et SARM	Antibiotique ciblant les bactéries à Gram négatif et <i>P. aeruginosa</i> : Bêta-lactamines	Antibiotique ciblant les bactéries à Gram négatif et <i>P. aeruginosa</i> : Hors Bêta-lactamines
Glycopeptides : Vancomycine	Pénicilline anti-pyocyanique : Pipéracilline-Tazobactam	Fluoroquinolones : Ciprofloxacine ou Levofloxacine
Oxazolidinones : Linézolide	Céphalosporines : Céfépime ou Ceftazidime	Aminosides : Amikacine ou Gentamicine ou Tobramycine
	Carbapénèmes : Imipénème ou Méropénème	Polymixines : Colistine
	Monobactam : Aztréonam	

Il faudra aussi prendre en compte la gravité de l'état infectieux (détérioration des échanges gazeux, extension des images radiologiques, sepsis sévère) et la présence de comorbidités.

Nous retrouvons différentes recommandations nationales concernant la prise en charge probabiliste des PAVM.

Tout d'abord, Chastre *et al.* se sont intéressés à la prise en charge des PAVM en fonction de leur caractère précoce ou tardif (*Tableau VI*). En effet, l'épidémiologie bactérienne retrouvée varie en fonction de la rapidité d'installation de la PAVM après la mise sous ventilation mécanique. Il est donc nécessaire d'adapter l'antibiothérapie probabiliste au délai de survenue de l'infection (1).

En 2010, Trouillet a publié sur le site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) des recommandations proches de celles publiées par Chastre *et al.*, qui prenaient en compte le caractère précoce ou tardif de la PAVM (*Tableau VII*).

A noter : pour la suite de notre étude, nous baserons notre analyse sur les recommandations de Trouillet.

Le taux de mortalité est fortement corrélé à une prise en charge anti-infectieuse inadéquate (28,29). De plus, le traitement empirique basé sur l'utilisation d'antibiotiques à large spectre est à l'origine d'une pression de sélection bactérienne favorisant le développement de BMR. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un accroissement du nombre de BMR tels que *P. aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones et à l'imipénème ou encore les Entérobactéries productrices de BLSE.

Tableau VI : Micro-organismes responsables de PAVM et antibiothérapie recommandée, modifié d'après Chastre 2002(1).

Micro-organismes	Antibiothérapie
PAVM précoce, sans facteur de risque - Bactéries à Gram négatif (hors <i>Pseudomonas</i>) <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>S. aureus</i> méticilline sensible - <i>S. pneumoniae</i>	Céphalosporine 2 ^{ème} génération ou de 3 ^{ème} génération non anti-pyocyanique ou Bêta-lactamine/inhibiteur de bêta-lactamase <i>Si allergie aux pénicillines :</i> <i>Fluoroquinolones</i> ou <i>Clindamycine/Aztréonam</i>
PAVM tardive - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i> - <i>S. aureus</i> méticilline résistant	Aminosides ou ciprofloxacine associé à au moins un des antibiotiques suivants : - Pénicilline anti-pyocyanique - Bêta-lactamine/inhibiteur de bêta-lactamase - Ceftazidime ou Cefoperazone* - Imipénème - Aztréonam +/- Vancomycine

* antibiotique non commercialisé en France

Tableau VII : Recommandations concernant la prise en charge probabiliste des PAVM en Réanimation, d'après Trouillet (30).

Indications	Bactéries habituellement en cause	Antibiothérapie probabiliste initiale
PAVM précoce sans antibiothérapie préalable ni FDR de BMR	Streptocoques, <i>S. aureus</i> méticilline sensible, <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella spp.</i> , Entérobactéries sensibles, anaérobies	Ceftriaxone, Céfotaxime ou Amoxicilline-Acide clavulanique
PAVM tardive et/ou FDR de BMR	Entérobactéries (dont celles du groupe 3), Entérobactéries porteuses de BLSE, <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> méticilline résistant	Une des 4 bêta-lactamines suivantes: - Pipéracilline-Tazobactam - Céphalosporine antipyocyanique (Ceftazidime) - Carbapénèmes - Céfépime + Aminoside (plutôt amikacine) +/- Vancomycine ou Linézolide

FDR : facteur de risque

Le défi du réanimateur est de peser les arguments opposant la pression de sélection engendrée par sa prescription et la nécessité d'efficacité thérapeutique. Une antibiothérapie adaptée précocement sur l'antibiogramme permet donc à la fois de réduire la mortalité des patients et l'émergence de BMR (9).

Nous verrons dans la suite de ce travail dans un premier temps les pratiques actuelles d'antibiothérapie probabiliste au CHU de Toulouse et dans un second temps comment améliorer les délais de rendu de l'antibiogramme. Mais nous allons tout d'abord nous intéresser à l'écologie bactérienne au sein des différents services de Réanimation du CHU de Toulouse.

B. Qu'en est-il dans les services de Réanimation au CHU de Toulouse ?

1. Matériel et méthodes

La période d'étude s'étend sur 11 mois, de janvier à novembre 2015 au CHU de Toulouse (Services de Réanimation polyvalente de Purpan et Rangueil, service de Réanimation Neurochirurgicale). Les données sélectionnées concernent les prélèvements respiratoires (expectorations, aspirations trachéales, lavages broncho-alvéolaires et fibro-aspirations bronchiques) soit, en nombre de prélèvements :

- Service de Réanimation polyvalente de **Purpan : 779 prélèvements**
- Service de Réanimation polyvalente de **Rangueil: 1898 prélèvements**
- Service de Réanimation **Neurochirurgicale : 524 prélèvements**

Les paramètres suivants ont été relevés à partir du logiciel informatique du laboratoire (MOLIS[®]), des dossiers informatisés des patients accessibles sur le logiciel ORBIS[®] et du logiciel propre aux services de Réanimation (ICCA[®]): le type de prélèvement, la date de début d'hospitalisation, les analyses bactériologiques comprenant l'identification bactérienne, la quantification des bactéries, le temps de pousse et le délai entre le début de l'hospitalisation et le premier prélèvement positif, le traitement empirique et la réévaluation à 48h de l'antibiothérapie.

2. Résultats

a. Écologie bactérienne

A partir des données récoltées sur MOLIS[®], nous avons relevé, pour chaque patient, les bactéries retrouvées en quantité supérieure ou égale au seuil de significativité dans les prélèvements respiratoires. Cela correspond à 134 patients en Réanimation polyvalente de Purpan, 223 patients en Réanimation polyvalente de Rangueil et 169 patients en Réanimation de Neurochirurgie.

Nous avons recensé, pour les patients présentant une PAVM identifiée cliniquement et/ou radiologiquement et bactériologiquement, les bactéries retrouvées dans les prélèvements respiratoires en fonction du caractère précoce ou tardif de la PAVM. On a pu ainsi établir la fréquence de chaque bactérie isolée, par service de Réanimation, en sachant que les prélèvements pouvaient être mono ou polymicrobiens.

Nous avons pu ainsi mettre en évidence les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les PAVM précoces ou tardives permettant ainsi d'adapter l'antibiothérapie empirique en fonction du délai entre le début des symptômes et la mise sous ventilation mécanique.

Les *tableaux VIII* et *IX* résument l'écologie bactérienne locale des services de Réanimation polyvalente de l'hôpital de Purpan et Rangueil et de la Réanimation Neurochirurgicale, en fonction du type de PAVM.

Nous avons déterminé la fréquence de chaque bactérie au cours des épisodes de PAVM (précoces ou tardives) pour chaque service de Réanimation. Il est important de noter que la prévalence de PAVM précoces, tous services confondus, est plus faible que la prévalence de PAVM tardives.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des bactéries responsables de PAVM précoces en Réanimation polyvalente et Réanimation de Neurochirurgie.

	Agent pathogène	Effectif	Fréquence (%)
Réanimation polyvalente de Rangueil	<i>S. aureus</i>	16	55
	<i>S. pneumoniae</i>	7	24
	<i>H. influenzae</i>	6	21
	<i>E. coli</i>	2	7
	<i>P. mirabilis</i>	2	7
	<i>Klebsiella spp.</i>	2	7
	Autres ($\leq 5\%$ de chaque) :	3	9
	- <i>M. morgani</i>		
	- <i>H. alvei</i>		
	- <i>E. aerogenes</i>		
Réanimation polyvalente de Purpan	<i>H. influenzae</i>	5	29
	<i>E. coli</i>	5	29
	<i>S. aureus</i>	3	18
	<i>S. pneumoniae</i>	2	12
	<i>E. cloacae</i>	2	12
	<i>P. aeruginosa</i>	1	6
	<i>P. mirabilis</i>	1	6
Réanimation Neurochirurgicale	<i>H. influenzae</i>	7	35
	<i>S. aureus</i>	7	35
	<i>S. pneumoniae</i>	5	25
	<i>E. coli</i>	2	10
	<i>C. koseri</i>	2	10
	<i>S. constellatus</i>	2	10
	<i>Klebsiella spp.</i>	2	10
	Autres ($\leq 5\%$ de chaque) :	5	25
	- <i>P. vulgaris</i>		
	- <i>S. marcescens</i>		
	- <i>M. morgani</i>		
	- <i>M. catarrhalis</i>		
	- <i>H. alvei</i>		

Concernant les PAVM précoces, on remarque que l'écologie bactérienne retrouvée dans les trois services de Réanimation étudiés est assez proche. En effet, parmi les bactéries isolées, on retrouve principalement :

- *S. aureus*
- *S. pneumoniae*
- *H. influenzae*
- Les Entérobactéries dont la majorité correspondant à des Entérobactéries du groupe I et II (*E. coli*, *K. pneumoniae*,...)

On peut noter :

- Une prévalence importante de PAVM à *S. aureus* en Réanimation Neurochirurgicale (35%) et en Réanimation polyvalente de Ranguel (55%)
- L'absence d'isolement de *S. maltophilia* et *A. baumannii* ainsi qu'une faible prévalence de *P. aeruginosa*
- Un nombre plus important de streptocoques du groupe milleri (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*) isolés en Réanimation Neurochirurgicale

L'écologie bactérienne retrouvée dans les PAVM précoces est résumée dans l'illustration suivante (Figure 1).

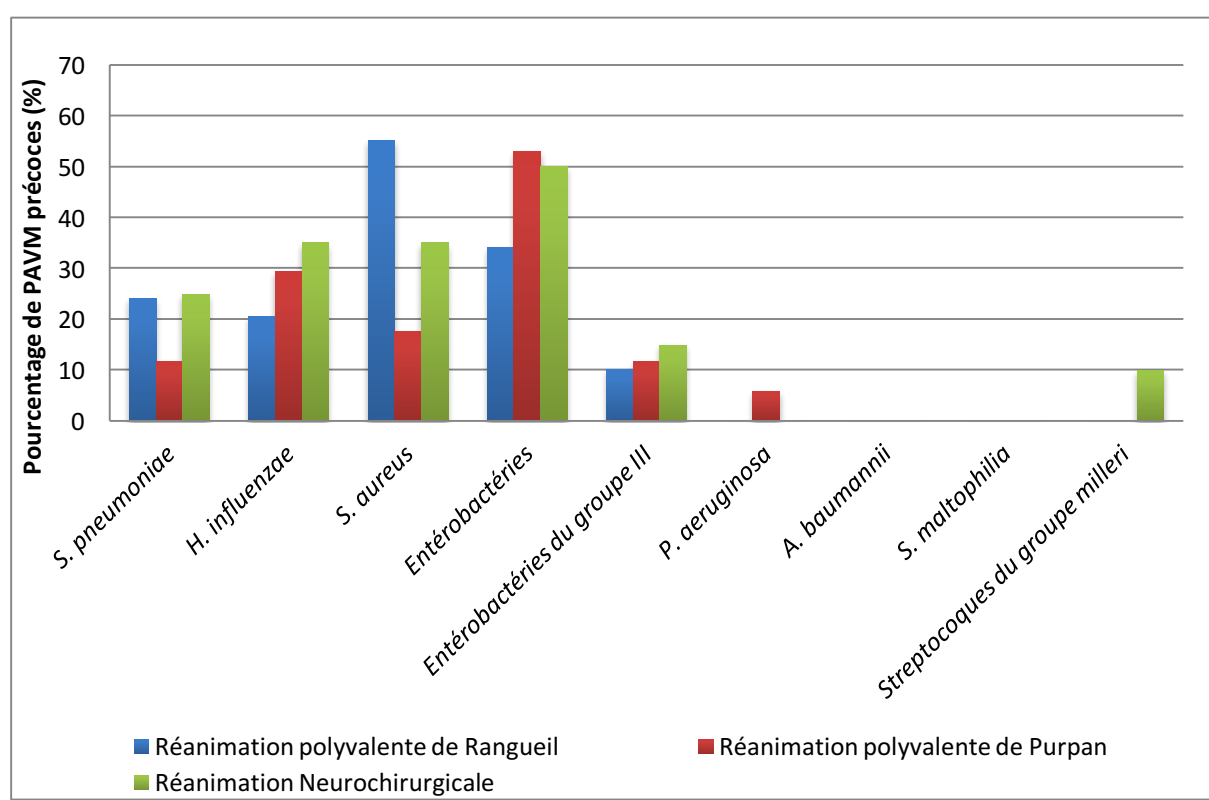


Figure 1 : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM précoces en fonction du service de Réanimation.

A l'inverse des PAVM précoces qui retrouvent une majorité de bactéries dites « communautaires », on peut remarquer que les PAVM tardives retrouvent des bactéries « nosocomiales » (Tableau IX).

Tableau IX : Tableau récapitulatif des bactéries responsables de PAVM tardives en Réanimation polyvalente et Réanimation de Neurochirurgie.

	Agent pathogène	Effectif	Fréquence (%)
Réanimation polyvalente de Ranguel	<i>Enterobacter spp.</i>	38	22
	<i>P. aeruginosa</i>	23	14
	<i>S. maltophilia</i>	23	14
	<i>A. baumannii</i>	23	14
	<i>S. aureus</i>	21	13
	<i>Klebsiella spp.</i>	17	11
	<i>E. coli</i>	12	7
	<i>S. marcescens</i>	10	6
	Autres ($\leq 5\%$ de chaque) :	27	15
	- <i>H. alvei</i>		
	- <i>Proteus spp.</i>		
	- <i>C. koseri</i>		
	- <i>S. pneumoniae</i>		
	- <i>H. influenzae</i>		
- <i>C. freundii</i>			
- Streptocoques du groupe milleri			
Réanimation polyvalente de Purpan	<i>P. aeruginosa</i>	17	28
	<i>Enterobacter sp.</i>	11	18
	<i>S. aureus</i>	10	17
	<i>Klebsiella sp.</i>	8	13
	<i>E. coli</i>	6	10
	<i>S. marcescens</i>	5	8
	<i>S. maltophilia</i>	5	8
	<i>A. baumannii</i>	4	7
	Autres ($\leq 5\%$ de chaque) :	8	14
	- <i>Proteus spp.</i>		
	- <i>H. influenzae</i>		
- <i>Providencia spp.</i>			
- <i>M. morgani</i>			
Réanimation Neurochirurgicale	<i>S. aureus</i>	24	26
	<i>H. influenzae</i>	15	16
	<i>Enterobacter spp.</i>	15	16
	<i>P. aeruginosa</i>	10	11
	<i>Klebsiella spp.</i>	10	11
	<i>E. coli</i>	10	11
	<i>A. baumannii</i>	9	10
	<i>Proteus sp.</i>	7	8
	Autres ($\leq 5\%$ de chaque) :	19	21
	- <i>S. marcescens</i>		
	- <i>E. aerogenes</i>		
	- <i>S. pneumoniae</i>		
	- <i>S. maltophilia</i>		
	- <i>M. morgani</i>		
- Streptocoques du groupe milleri			
- <i>M. catarrhalis</i>			
- <i>C. koseri</i>			

Concernant les PAVM tardives, on peut noter que les bactéries le plus fréquemment isolées sont:

- Les Entérobactéries, avec une part importante d'Entérobactéries du groupe III
- Les bacilles à Gram négatif non fermentants tels que *P. aeruginosa* ou *S. maltophilia*
- *A. baumannii*
- *S. aureus*

Si on compare la répartition des bactéries retrouvées dans les différents services, on peut noter que le nombre de PAVM tardives à *H. influenzae* et *S. aureus* reste important en Réanimation Neurochirurgicale par rapport aux deux Réanimations polyvalentes. A l'inverse, les PAVM tardives à *S. maltophilia* sont très peu retrouvées dans le service de Réanimation Neurochirurgicale. Enfin, *P. aeruginosa* est responsable d'un nombre plus important de PAVM tardive dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan (28%) en comparaison à la Réanimation polyvalente de Ranguel (14%) et à celle de Neurochirurgie (11%).

L'illustration suivante résume l'écologie bactérienne retrouvée dans les PAVM tardives dans les trois services de Réanimation étudiés (Figure 2).

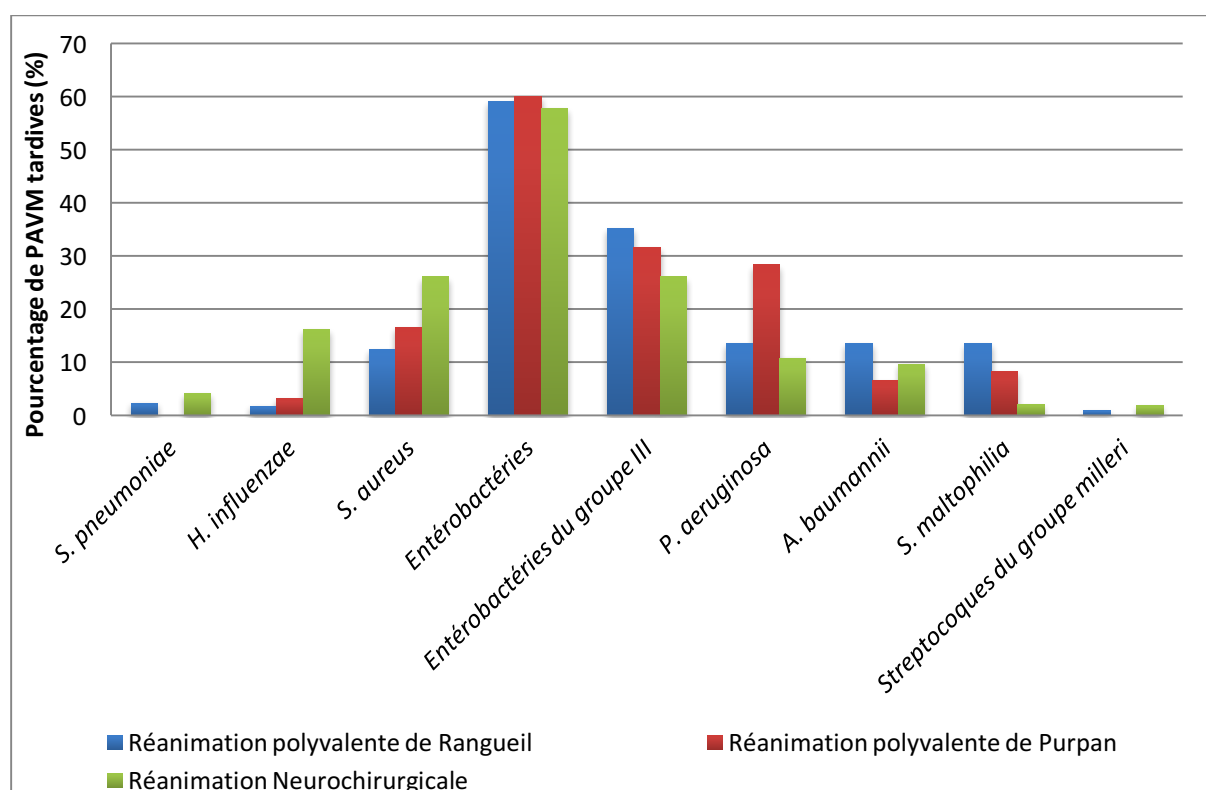


Figure 2 : Répartition des bactéries retrouvées dans les PAVM tardives en fonction du service de Réanimation.

Les PAVM précoces retrouvent donc, tous services de Réanimation confondus, des bactéries dites « communautaires » tandis que des bactéries « nosocomiales » seront préférentiellement retrouvées dans les PAVM tardives à l'exception de la Réanimation Neurochirurgicale où *H.influenzae* représente une des bactéries les plus fréquemment isolée.

b. Epidémiologie de la résistance bactérienne

Devant les nouvelles recommandations de l'ATS et de l'IDSA publiées en 2016, il est nécessaire d'évaluer l'épidémiologie des résistances au sein des différents services de Réanimation dans le but d'adapter au mieux l'antibiothérapie probabiliste.

Nous avons donc déterminé la prévalence de SARM (Tableau X, Figure 3), de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime (Tableau XI, Figure 4) et d'Entérobactéries productrices de BLSE (Tableau XII, Figure 5) pour les trois services de Réanimation étudiés, sur la période s'étendant de 2013 à 2016, tous prélèvements bactériologiques confondus.

Tableau X : Tableau récapitulatif de la prévalence de SARM dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

	Prévalence SARM Ranguel (%)	Prévalence SARM Purpan (%)	Prévalence SARM Neurochirurgie (%)
2013	21,15	15,52	5,66
2014	10,34	16,67	4,49
2015	12,5	13,79	3,03
2016	12,15	19,18	6,67

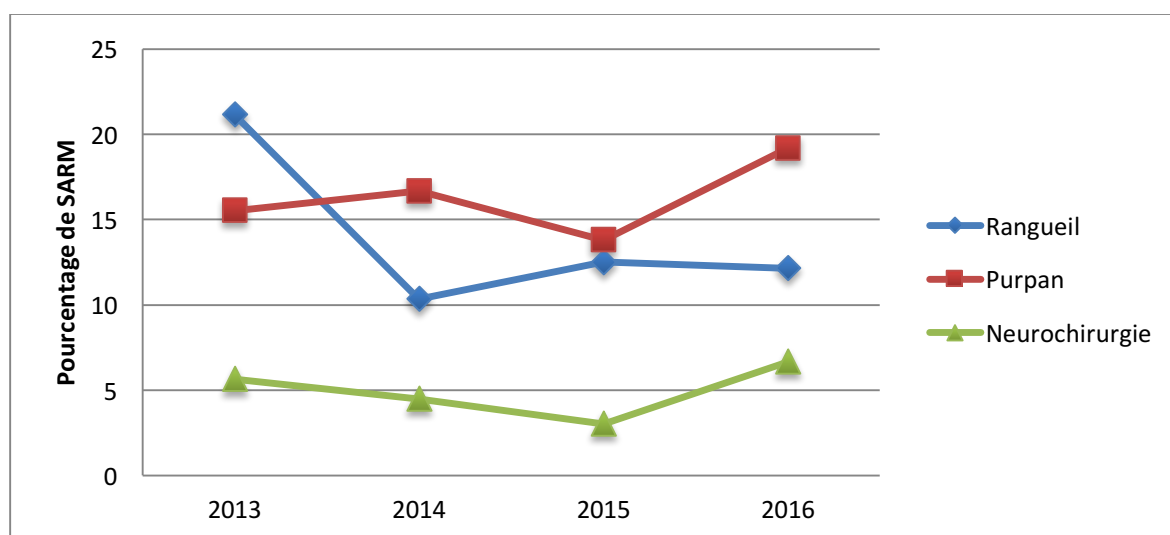


Figure 3 : Prévalence de SARM dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

Tableau XI : Tableau récapitulatif de la prévalence de P. aeruginosa résistant à la ceftazidime dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

	Prévalence <i>P. aeruginosa</i> CAZ R Rangueil (%)	Prévalence <i>P. aeruginosa</i> CAZ R Purpan (%)	Prévalence <i>P. aeruginosa</i> CAZ R Neurochirurgie (%)
2013	41,18	35	0
2014	34,67	26,53	17,39
2015	27,27	17,5	16,67
2016	27,84	22,22	4,35

CAZ R : résistant à la ceftazidime

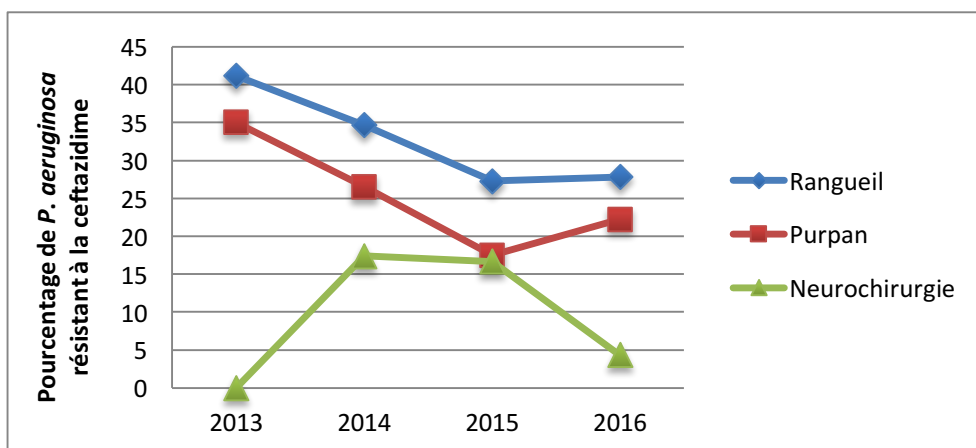


Figure 4 : Prévalence de P. aeruginosa résistant à la ceftazidime dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

Tableau XII : Tableau récapitulatif de la prévalence d'Entérobactéries productrices de BLSE dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

	Prévalence BLSE Rangueil (%)	Prévalence BLSE Purpan (%)	Prévalence BLSE Neurochirurgie (%)
2013	9,85	13,81	0
2014	9,52	6,36	5,16
2015	7,58	6,81	2,99
2016	8,82	9,22	3,21

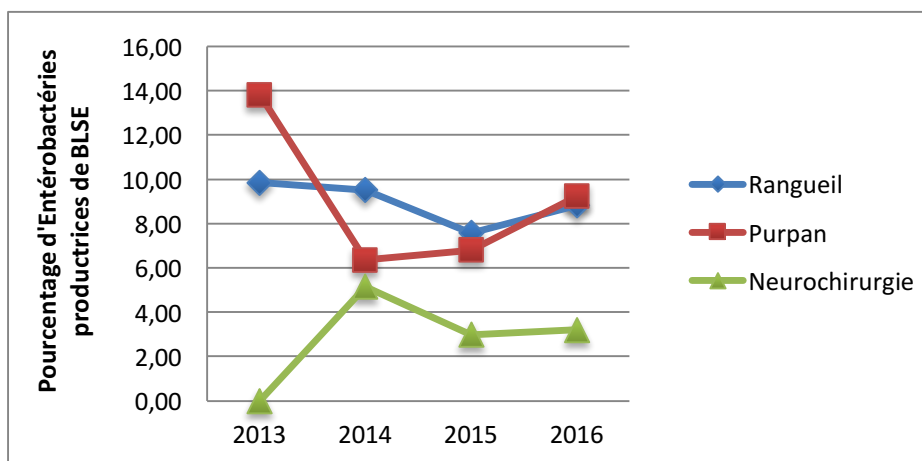


Figure 5 : Prévalence d'Entérobactéries productrices de BLSE dans les services de Réanimation du CHU de Toulouse.

On peut noter pour les deux services de Réanimation polyvalente de Rangueil et Purpan, pour l'année 2016:

- une prévalence de SARM égale à 12,1% pour le service de Réanimation de Rangueil et égale à 19,2% pour le service de Réanimation de Purpan.
- une prévalence de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime égale à 27,8% dans le service de Réanimation de Rangueil et égale à 22,2% dans le service de Réanimation de Purpan.

Au vu des résultats obtenus et des dernières recommandations publiées par l'IDSA et l'ATS, il serait nécessaire d'inclure en cas de PAVM tardive, une antibiothérapie couvrant le SARM et une bithérapie couvrant le *P. aeruginosa*.

A l'inverse, les résistances observées dans le service de Réanimation Neurochirurgicale étant inférieures à 10%, la couverture du SARM et la bithérapie couvrant le *P. aeruginosa* ne semblent pas nécessaires, en l'absence de signe de gravité.

Cependant, nous avons répertorié la totalité des PAVM à *S. aureus* sur la période de janvier à novembre 2015, dans les 3 services de Réanimation étudiés. Bien qu'un peu plus élevé dans le service de Réanimation de Purpan (n= 3/12), nous pouvons noter que le nombre de PAVM liées au SARM reste faible dans les services de Réanimation polyvalente de Rangueil (n= 0/29) et de Neurochirurgie (n=1/23) (Tableau XIII).

Tableau XIII : Prévalence des PAVM à S. aureus dans les différents services de Réanimation du CHU de Toulouse.

	Purpan		Rangueil		Neurochirurgie	
	PAVM précoce	PAVM tardive	PAVM précoce	PAVM tardive	PAVM précoce	PAVM tardive
Nombre de PAVM à SASM	3	6	8	21	7	15
Nombre de PAVM à SARM	-	3	-	-	-	1

Malgré les recommandations de l'IDSA et l'ATS concernant la prise en charge des PAVM, l'utilisation d'une antibiothérapie probabiliste couvrant le SARM paraît peu justifiée dans les services de Réanimation de Rangueil et de Neurochirurgie. Même si nous retrouvons quelques PAVM à SARM dans le service de Réanimation de Purpan, la couverture du SARM paraît à nouveau peu justifiée puisque le nombre de PAVM à SARM reste faible dans ce service (3 PAVM à SARM vs. 85 PAVM toutes bactéries confondues, sur notre période d'étude).

Maintenant que nous avons une petite idée sur l'épidémiologie des PAVM précoces et tardives au sein des trois services de Réanimation, intéressons-nous à la prise en charge thérapeutique de ces infections. Les antibiotiques choisis sont-ils bien le reflet de l'épidémiologie locale ?

c. Pratiques en termes d'antibiothérapie probabiliste

A noter : Notre étude est observationnelle et rétrospective, il est donc difficile d'appréhender l'ensemble des critères ayant conduit au choix de l'antibiothérapie (comorbidités, sévérité clinique...). Notre étude correspond à une photographie des pratiques actuelles au CHU de Toulouse.

Réanimation Neurochirurgicale

Dans le service de Réanimation de Neurochirurgie de l'hôpital de Purpan, nous avons pu sélectionner **169 patients** présentant des prélèvements respiratoires positifs (c'est à dire présentant des bactéries pathogènes en quantité supérieure au seuil de significativité (*Tableau II, p17*) sur notre période d'étude (janvier à novembre 2015).

Nous avons étudié l'antibiothérapie des **102 patients** pour lesquels une PAVM était clairement identifiée sur le logiciel ICCA[®] (sachant qu'un même patient pouvait présenter plusieurs PAVM successives).

Nous avons exclu l'analyse des 67 patients restants à cause de l'un des critères suivants :

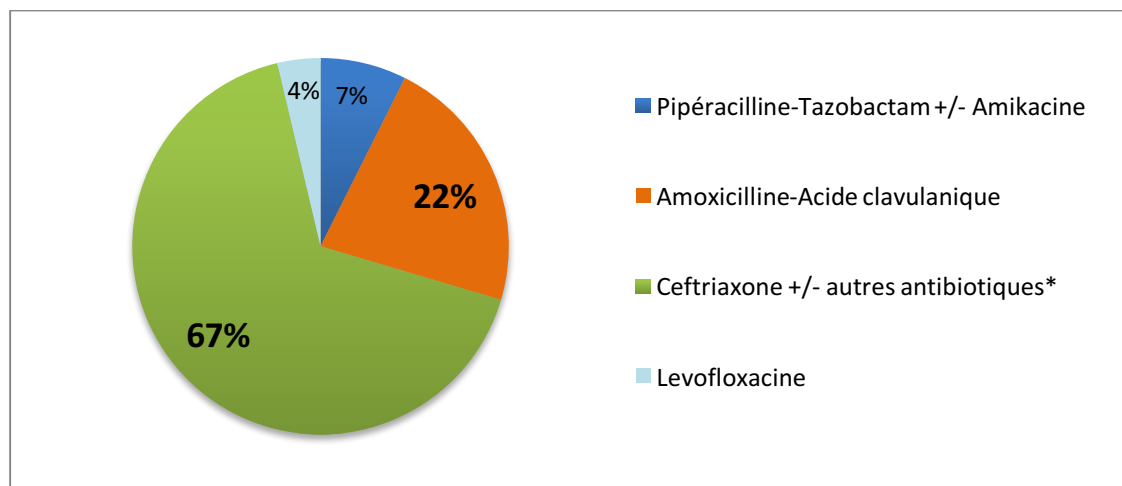
- Décès (absence d'antibiothérapie prescrite)
- Diagnostic de PAVM non retenu malgré des prélèvements bactériologiques positifs (absence de critères cliniques et/ou radiologiques)
- Antibiothérapie mise en place pour une infection autre qu'une PAVM

Parmi ces patients, nous avons classé chaque épisode de PAVM en fonction du délai entre la mise sous ventilation mécanique et l'apparition de l'infection (*Tableau XIV*).

Tableau XIV : PAVM dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.

	PAVM précoce	PAVM tardive
Non documentée	28	38
Documentée	9	27
TOTAL	37	65

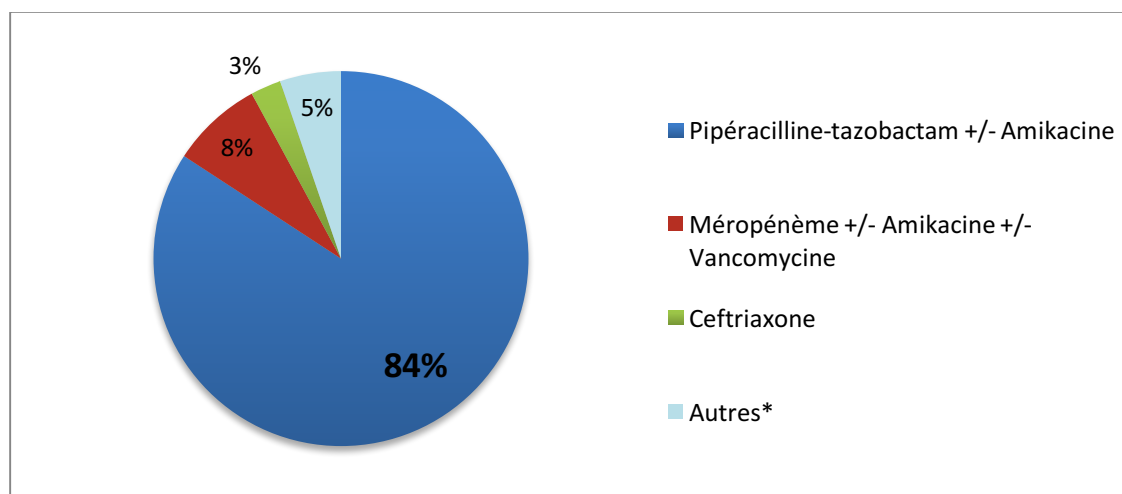
Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'antibiothérapie probabiliste c'est-à-dire à la thérapeutique mise en place dans les PAVM non documentées. Les figures ci-dessous représentent l'antibiothérapie probabiliste en fonction du type de PAVM (*Figure 6, Figure 7*).



* autres antibiotiques: métronidazole, spiramycine

Figure 6 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.

On remarque que 96% des PAVM précoces sont prises en charge par l'utilisation d'une bêta-lactamine seule ou en association : **ceftriaxone** (67%), **amoxicilline-acide clavulanique** (22%) et piperacilline-tazobactam (7%).



* autres : céfépime, clindamycine, gentamicine

Figure 7 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation de Neurochirurgie.

Les patients présentant une PAVM tardive sont traités quant à eux par l'association **pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®)** dans la majorité des cas (84%), associée ou non à un aminoside tel que l'amikacine. Il est à noter que l'emploi des carbapénèmes reste limité au sein du service de Réanimation de Neurochirurgie, puisqu'il ne représente que 8% de l'antibiothérapie probabiliste mise en place.

Sachant que les bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les PAVM précoces en Réanimation de Neurochirurgie correspondent à des bactéries dites communautaires (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) et à des Entérobactéries du groupe I et II, et que celles retrouvées dans les PAVM tardives correspondent à des bactéries dites nosocomiales (bacilles à Gram négatif non fermentants, Entérobactéries du groupe III), on peut en déduire que l'antibiothérapie mise en place, en pratique, dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Toulouse, est bien adaptée à l'écologie bactérienne du service. En effet, l'emploi dans les PAVM précoces de l'association amoxicilline-acide clavulanique ou encore de la ceftriaxone permet de couvrir les principales bactéries telles que *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ou encore la plupart des Entérobactéries du groupe I et II. L'Augmentin® permettra aussi de couvrir SASM. De plus, ces pratiques suivent les recommandations publiées par Trouillet qui préconisent l'utilisation de la ceftriaxone, du cefotaxime ou de l'association amoxicilline-acide clavulanique pour la prise en charge des PAVM précoces (*Tableau VII, p21*).

Concernant les PAVM tardives, l'administration de pipéracilline-tazobactam associé à un aminoside permet d'élargir le spectre anti-infectieux et ainsi de couvrir à la fois *P. aeruginosa* ou encore certains bacilles à Gram négatif non fermentants que l'on retrouve dans ce type de PAVM, mais aussi la plupart des Entérobactéries (en particulier celles du groupe III qui sont fréquemment rencontrées dans les PAVM tardives). A nouveau, ces pratiques sont corrélées aux recommandations de Trouillet qui conseille l'utilisation d'un aminoside avec une bêta-lactamine anti-pyocyanique (Tazocilline® ou ceftazidime) ou avec un carbapénème dans la prise en charge des PAVM tardives.

Réanimation Polyvalente de Purpan

Dans le service Réanimation polyvalente de l'hôpital de Purpan, nous avons pu sélectionner **134 patients** présentant des prélèvements respiratoires positifs, sur notre période d'étude (janvier-novembre 2015).

Nous avons étudié l'antibiothérapie des **76 patients** pour lesquels une PAVM était clairement identifiée (sachant qu'un même patient pouvait présenter plusieurs PAVM successives).

Nous avons exclu l'analyse des 58 patients restants à cause de l'un des critères suivants :

- Décès (absence d'antibiothérapie prescrite)
- Antibiothérapie prescrite pour une infection autre qu'une PAVM
- Absence d'information concernant le traitement anti-infectieux

Le logiciel ICCA[®] n'a été mis en place dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan que depuis octobre 2015. Les informations concernant la prise en charge des patients avant cette date sont parfois difficiles à obtenir à partir des courriers présents dans le logiciel ORBIS[®].

Tableau XV : PAVM dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.

	PAVM précoce	PAVM tardive
Non documentée	10	38
Documentée	7	30
TOTAL	17	68

Comme précédemment, nous nous sommes intéressés à la thérapeutique mise en place de façon empirique dans les PAVM non documentées. Les figures ci-dessous représentent l'antibiothérapie probabiliste en fonction du type de PAVM (*Figure 8, Figure 9*).

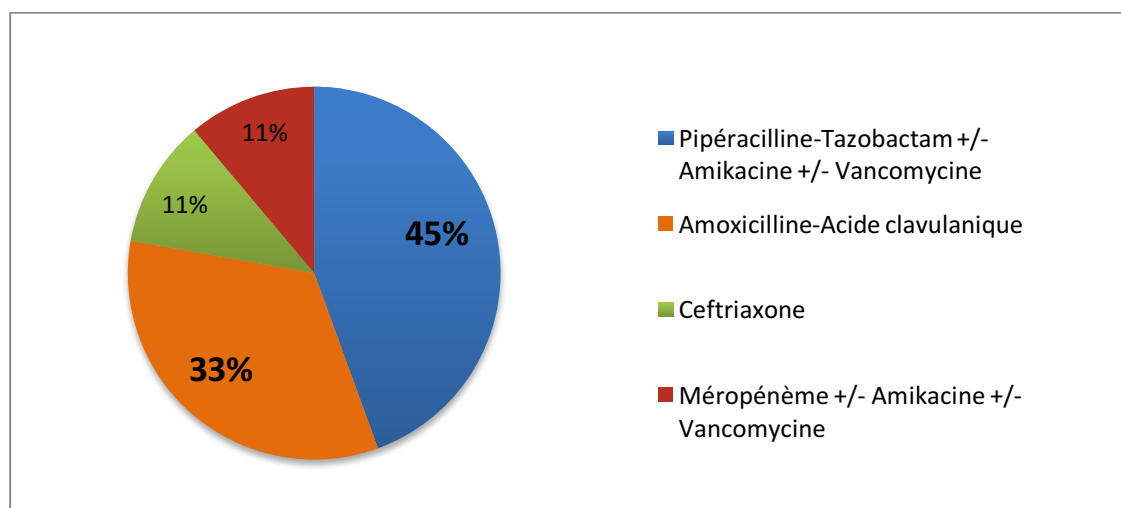
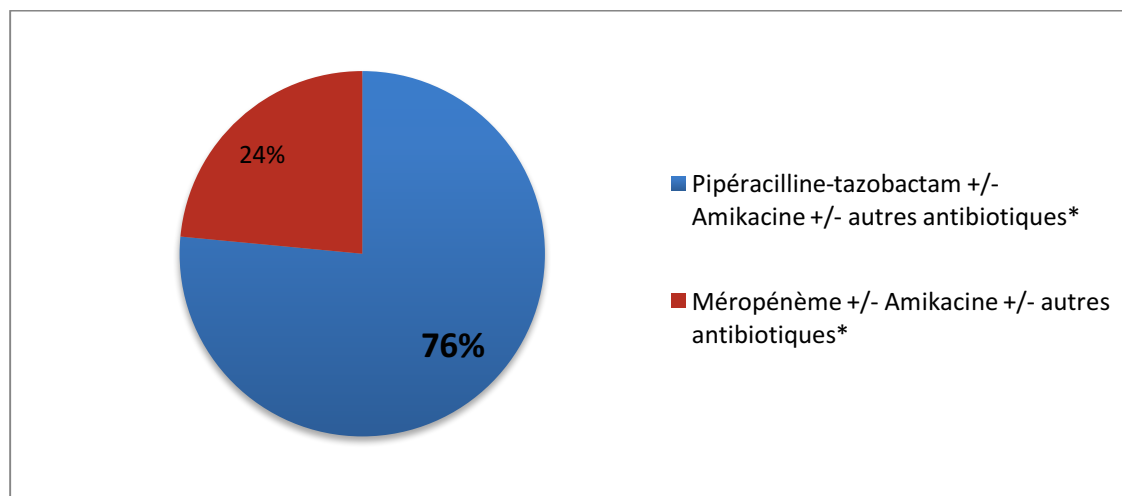


Figure 8 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.

On peut observer que quasiment la moitié des PAVM précoces sont prises en charge en probabiliste par l'association **pipéracilline-tazobactam** avec ou sans l'adjonction d'un aminoside et un tiers par l'association **amoxicilline-acide clavulanique**.



* autres antibiotiques: vancomycine, linézolide, métronidazole

Figure 9 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan.

Concernant les PAVM tardives, on note que 76% sont traitées par l'association **pipéracilline-tazobactam** avec un autre antibiotique tel que l'amikacine ou encore le linézolide. Les PAVM tardives restantes sont prises en charge par l'association du **méropénème** avec un autre antibiotique (vancomycine ou amikacine).

Sachant que les bactéries retrouvées dans les PAVM précoces en Réanimation polyvalente correspondent à la fois à des bactéries communautaires (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) et à des Entérobactéries du groupe I et II (*E. coli*, *P. mirabilis*), l'utilisation de l'Augmentin[®] ou de la Tazocilline[®] paraît justifiée. Bien que l'antibiothérapie employée soit adaptée à l'épidémiologie locale, on peut noter qu'elle ne suit pas les recommandations de Trouillet concernant la prise en charge des PAVM précoces (céphalosporines de 3^{ème} génération ou Augmentin[®]).

Les PAVM tardives, quant à elles, retrouvent des bactéries nosocomiales telles que des Entérobactéries du groupe III, *P. aeruginosa* ou encore *A. baumannii*, bactéries ayant le plus souvent acquis un niveau de résistance aux antibiotiques élevé, ce qui peut expliquer l'emploi du méropénème dans leur prise en charge. En effet, parmi les PAVM diagnostiquées en Réanimation polyvalente de Purpan sur notre période d'étude, nous avons pu mettre en évidence :

- 5 PAVM liées à une bactérie porteuse d'une BLSE dont 4 PAVM tardives
- 5 PAVM tardives liées à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime

- 1 PAVM tardive liée à *A. baumannii* résistant à la Tazocilline® et à la ceftazidime

La prise en charge des PAVM tardives au sein de ce service de Réanimation est corrélée aux recommandations de Trouillet.

Réanimation Polyvalente de Ranguel

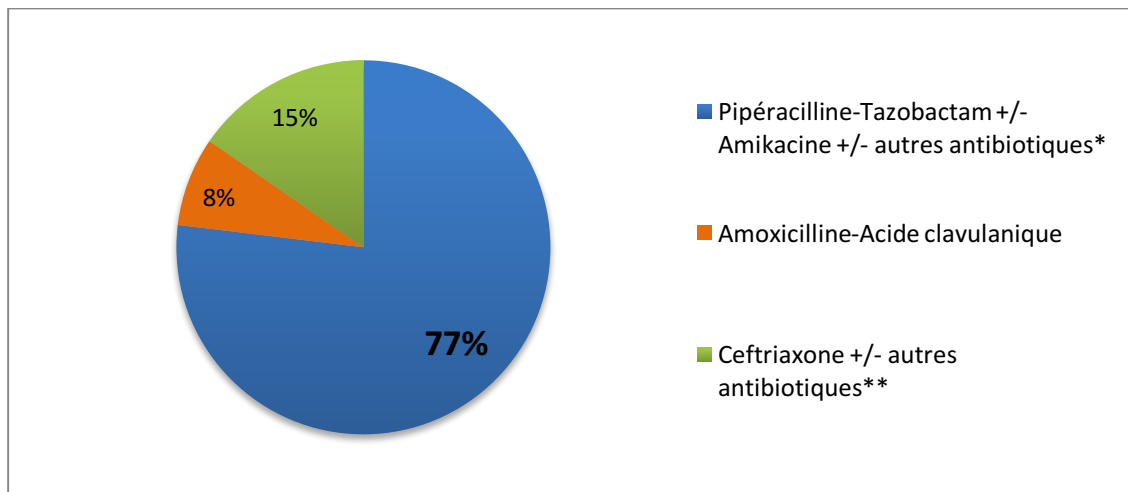
Nous avons pu sélectionner **223 patients** présentant des prélèvements respiratoires positifs. Nous avons étudié l'antibiothérapie des **125 patients** pour lesquels une PAVM était clairement identifiée. Nous avons exclu l'analyse des 98 patients restants à cause de l'un des critères suivants :

- Décès (absence d'antibiothérapie prescrite)
- Antibiothérapie prescrite pour une infection autre qu'une PAVM
- Diagnostic de PAVM non retenu malgré des prélèvements bactériologiques positifs (absence de critères cliniques et/ou radiologiques)

Tableau XVI : PAVM dans le service de Réanimation polyvalente de Ranguel.

	PAVM précoce	PAVM tardive
Non documentée	26	43
Documentée	10	124
TOTAL	36	167

Nous avons procédé à la même sélection que celle utilisée pour les deux services précédents. Les figures ci-dessous représentent l'antibiothérapie probabiliste en fonction du type de PAVM (*Figure 10, Figure 11*).

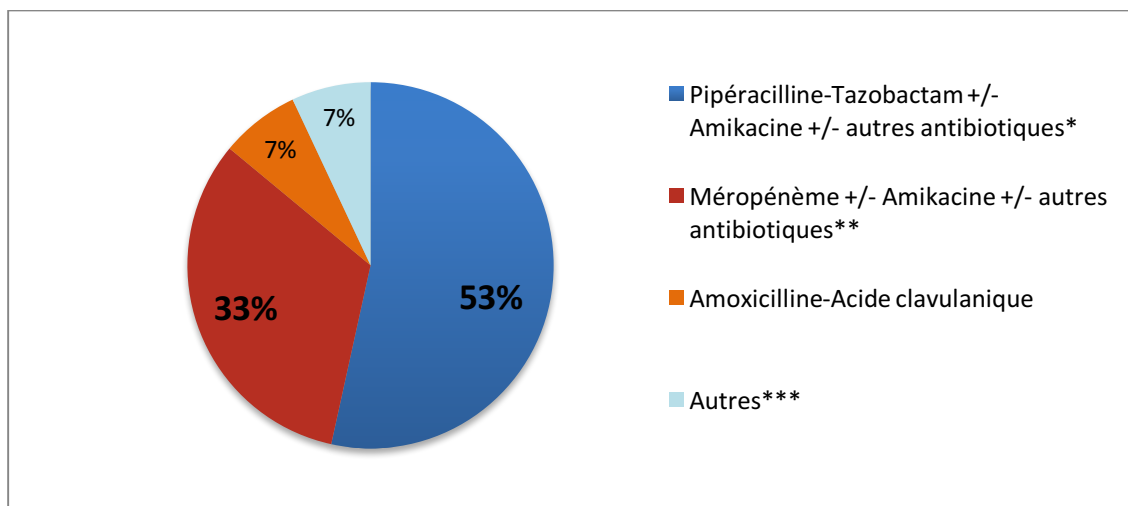


*autres antibiotiques : vancomycine, linézolide, rifampicine

**autres antibiotiques : amikacine, métronidazole

Figure 10 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM précoces non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil.

La majorité des PAVM précoces (77%) sont prises en charge par de la **Tazocilline**[®] associée ou non avec d'autres antibiotiques (aminoside, vancomycine ou linézolide). Le reste des PAVM sont traitées par une **céphalosporine de 3^{ème} génération** ou par de l'**Augmentin**[®]. Nous pouvons effectuer le même constat que pour la Réanimation polyvalente de Purpan à savoir que l'antibiothérapie mise en place pour les PAVM précoces est adaptée à l'épidémiologie locale mais diffère en partie avec les recommandations publiées par Trouillet.



*autres antibiotiques : vancomycine, gentamicine, colimycine

**autres antibiotiques : vancomycine, linézolide, colimycine, ciprofloxacine

***autres : ceftriaxone +/- métronidazole, céfépime

Figure 11 : Antibiothérapie probabiliste mise en place dans les PAVM tardives non documentées dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil.

On peut observer que la moitié des PAVM tardives en Réanimation Rangueil sont couvertes par la Tazocilline[®], comme nous l'avons précédemment observé en Réanimation polyvalente de Purpan. Néanmoins, il est à noter que le recours aux carbapénèmes est plus important en Réanimation polyvalente de Rangueil par rapport à la Réanimation polyvalente de Purpan (33% vs 24%).

Ceci peut être expliqué par la prévalence plus élevée de PAVM liées à des bactéries ayant acquis un niveau de résistance plus important dans le service de Réanimation de Rangueil par rapport à celles retrouvées dans le service de Réanimation de Purpan. En effet, parmi les PAVM diagnostiquées en Réanimation polyvalente de Rangueil sur notre période d'étude, nous avons pu mettre en évidence :

- 8 PAVM tardives liées à une bactérie porteuse d'une BLSE
- 13 PAVM liées à un *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime dont 12 correspondant à des PAVM tardives. La PAVM précoce à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime a été observé chez un patient présentant des antécédents récents d'hospitalisation et de traitements antibiotiques.
- 4 PAVM tardives liées à *A. baumannii* résistant à la Tazocilline[®] et à la ceftazidime

Chez les patients étudiés, hospitalisés dans le service de Réanimation de Rangueil, 27 présentaient un portage d'une bactérie productrice d'une BLSE au niveau de la marge anale. Parmi eux, 3 patients ont développé une PAVM avec la même bactérie que celle retrouvée au niveau du portage et un patient a développé une PAVM avec une bactérie productrice d'une BLSE, différente de celle retrouvée dans le portage anal.

Il ne semble donc pas judicieux de s'appuyer sur le portage ou non de BLSE pour adapter l'antibiothérapie probabiliste.

3. Conclusion

On a pu démontrer que l'antibiothérapie probabiliste des PAVM au sein des services de Réanimation du CHU de Toulouse respectait à la fois les recommandations de Trouillet publiées sur le site de la SFAR (*Tableau VII, p21*), mais aussi l'évolution de l'écologie bactérienne locale.

Contrairement aux recommandations, on peut noter l'emploi de l'association pipéracilline-tazobactam au sein des services de Réanimation polyvalente de Purpan et de Rangueil dans la prise en charge des PAVM précoces, avec respectivement une utilisation dans 45% des cas à Purpan et 77% à Rangueil. Cette utilisation peut être expliquée par une administration préalable d'antibiotiques chez ces patients présentant le plus souvent un nombre important de

comorbidités. Néanmoins, les bactéries retrouvées dans les PAVM précoces étant dans la majorité des cas des bactéries « communautaires » (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) ou des Entérobactéries du groupe I et II, on pourrait supposer que l'antibiothérapie probabiliste des PAVM précoces dans ces services de Réanimation pourrait se limiter à l'administration d'Augmentin®. La ceftriaxone n'apparaît pas comme une antibiothérapie de choix puisque cette dernière présente une efficacité médiocre pour la prise en charge des infections à *S. aureus*, bactérie retrouvée fréquemment dans les PAVM précoces (prévalence de 55% en Réanimation polyvalente de Raugeil et de 18% en Réanimation polyvalente de Purpan).

Après discussion avec les cliniciens et infectiologues en réunion pluridisciplinaire à l'hôpital de Purpan, il nous a été signalé une modification des pratiques depuis 2015 (période de notre étude), avec un emploi plus important de l'Augmentin® au détriment de la ceftriaxone et de la Tazocilline® dans la prise en charge des PAVM précoces.

Il est bien sûr nécessaire d'adapter l'antibiothérapie probabiliste en fonction de l'état septique du patient et de ses comorbidités. Il est donc difficile, a posteriori, de « critiquer » le choix d'un antibiotique plutôt qu'un autre. Il serait intéressant de réaliser une analyse plus fine des critères ayant conduit au choix de l'antibiothérapie initiale.

II Comment le laboratoire peut-il améliorer le diagnostic des PAVM ?

A. 1^{er} axe : Intérêt du suivi bihebdomadaire des aspirations trachéales ?

1. Revue bibliographique

Devant l'incidence des PAVM dans les services de Réanimation et la surmortalité qu'elles entraînent, le diagnostic des PAVM représente un enjeu important.

Actuellement il existe une controverse autour de l'intérêt des prélèvements trachéaux réguliers (une à deux fois par semaine) pour aider à la prise en charge des patients atteints de PAVM en Réanimation.

Certaines études recommandent un suivi de la colonisation des voies aériennes des patients hospitalisés en Réanimation dans le but de prédire les bactéries potentiellement responsables de la PAVM et d'adapter l'antibiothérapie en fonction (31,32). Cette stratégie diagnostique permettrait de réduire l'utilisation d'antibiotiques large spectre et donc de diminuer le risque d'émergence de BMR.

Ces prélèvements systématiques doivent être réalisés à intervalle régulier (1 à 3 fois par semaine). En effet, il a été montré que la colonisation trachéo-bronchique évoluait selon un processus dynamique, avec une modification rapide de la flore bactérienne en fonction de différents facteurs tels que la durée de la VM ou l'administration d'antibiotiques (33,34). Cependant, on peut noter que la concordance entre les résultats bactériologiques des prélèvements respiratoires systématiques et ceux réalisés lors du diagnostic varie suivant les études entre 35 et 83% (21,31,32,35) (*Tableau XVII*). Cette hétérogénéité dans les résultats peut être expliquée en partie par les différences pouvant être observées au niveau :

- des critères de concordance bactériologique
- du type de prélèvements respiratoires utilisés pour les prélèvements réalisés en systématique et au moment du diagnostic
- du seuil de significativité des cultures

Il a été mis en évidence une amélioration de la concordance bactériologique lorsque le délai entre le prélèvement respiratoire réalisé de façon systématique et le diagnostic de PAVM est court. En effet, Luna *et al.* retrouvaient 70,7% de concordance si le prélèvement systématique était réalisé dans les 72h précédant la PAVM versus 46,2% de concordance lorsqu'il était réalisé entre 3 et 7 jours avant le diagnostic (35). Une autre équipe faisait le même constat avec une amélioration de la concordance (52% vs. 35%) quand le prélèvement respiratoire systématique était réalisé dans les 72h précédant la PAVM (21).

Le principal intérêt des prélèvements respiratoires réguliers serait l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste de la PAVM en fonction des résultats de ces derniers. Certaines études ont comparé différentes stratégies thérapeutiques basées soit sur les résultats des prélèvements systématiques soit sur une antibiothérapie probabiliste basée sur les recommandations notamment américaines ou françaises et adaptée à l'épidémiologie locale (31,32,35). L'antibiothérapie basée sur les AT systématiques était adaptée dans 82,2 à 95% des cas suivant les études contre 68 à 97,9% des cas si elle était basée sur les recommandations et l'épidémiologie locale.

Michel *et al.* ont évalué deux stratégies dans le traitement des PAVM : l'antibiothérapie adaptée aux résultats d'AT bi-hebdomadaires était comparée au traitement qui aurait été choisi si les auteurs avaient suivi les recommandations françaises de Trouillet *et al.* (36) ou américaines de l'ATS (37) (31). Parmi les 41 PAVM, 34 (83%) présentaient une adéquation bactériologique entre le ou les bactéries retrouvées dans l'AT réalisée en routine et celles retrouvées dans le LBA lors du diagnostic. Pour ces 34 PAVM, l'antibiothérapie empirique basée sur les AT systématiques était adaptée dans 95% des PAVM versus 83% si on utilisait

les recommandations françaises (différence non significative ; $p=0,15$) et 68% si on suivait les recommandations américaines ($p=0,005$).

Une autre équipe a montré que l'antibiothérapie basée sur les prélèvements systématiques était adéquate dans 85% des PAVM versus 61% si on se basait sur les recommandations de l'ATS en l'absence de prélèvement systématique ($p<0,05$) (32).

Luna *et al.* ont montré qu'une stratégie basée sur les résultats des AT systématiques présentait un risque majoré de traitement inapproprié par rapport à une stratégie se basant sur les recommandations et l'épidémiologie locale (17,8% versus 2,1%) (35). Il est important de noter que cette dernière étude a été réalisée au sein d'une Réanimation présentant une épidémiologie locale particulière avec une forte prévalence d'infections à BMR (dont *P. aeruginosa* et *Acinetobacter sp.* sensibles uniquement à la colistine) et de ce fait, l'antibiothérapie probabiliste reposait sur l'utilisation d'antibiotiques large spectre associant vancomycine, pipéracilline-tazobactam et colistine.

Bien que la réalisation d'AT systématiques paraît apporter des informations utiles à l'adaptation de la prise en charge des patients atteints de PAVM, cette stratégie augmenterait le nombre de bactéries isolées et compliquerait ainsi le choix des antibiotiques mis en place ultérieurement lors de la PAVM. De plus, ce type de stratégie augmente la charge de travail du laboratoire de Bactériologie (21) et le coût de la prise en charge.

Parmi les différentes études, une seule s'est intéressée à l'impact que pouvait avoir cette stratégie diagnostique au niveau du pronostic des patients. En effet, Jung *et al.* ont montré l'absence de différence significative entre une stratégie thérapeutique basée sur les prélèvements respiratoires réguliers et une stratégie qui suivrait les recommandations de l'ATS au niveau de la durée de ventilation mécanique, de la durée d'hospitalisation, de la fréquence d'infections extra-pulmonaires ou encore de la mortalité.

Il paraît difficile de trancher sur l'intérêt des prélèvements respiratoires réalisés de façon systématique en se basant uniquement sur les données de la littérature. En effet, on peut critiquer :

- le faible nombre de patients inclus dans les études
- le manque de données détaillées concernant l'antibiothérapie mise en place
- le manque d'informations concernant la prise en compte de l'épidémiologie locale et du caractère précoce ou tardif de la PAVM dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste

- le manque de données concernant l'impact de ce type de stratégie sur le pronostic des patients
- l'hétérogénéité des recommandations sur lesquelles sont basées les antibiothérapies probabilistes suivant les études

Il paraît compliqué de comparer les résultats des différentes études aux pratiques actuelles observées dans les services de Réanimation polyvalente du CHU de Toulouse. En effet, on peut noter des différences concernant:

- le type d'échantillons respiratoires utilisés pour les prélèvements systématiques ou pour le diagnostic
- le seuil de significativité des cultures
- l'épidémiologie locale

Le référentiel concernant les stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en Réanimation, publié sur le site de la SFAR en 2014, souligne également l'absence d'étude contrôlée et randomisée portant sur la réduction de la quantité ou de la qualité de l'antibiothérapie basée sur les données de la colonisation et la prudence dont les réanimateurs doivent faire preuve vis-à-vis des données obtenues à partir des AT systématiques.

Les dernières recommandations de l'ATS et de l'IDSA publiées fin 2016 n'émettent quant à elles aucune recommandation concernant la réalisation d'AT de façon systématique, hebdomadaire ou bihebdomadaire, dans le diagnostic des PAVM (18).

Tableau XVII : Revue de la littérature des quelques publications traitant l'intérêt des prélèvements respiratoires systématiques dans la prise en charge des PAVM.

	Jung et al. (32)	Hayon et al. (21)	Luna et al. (35)	Michel et al. (31)
Population d'étude / Épidémiologie	France Réanimation médico-chirurgicale	France Réanimation médicale	Argentine Réanimation médicale	France Réanimation médicale
Effectif	113 PAVM (prise en compte uniquement du 1er épisode de PAVM) prélèvement systématique réalisé dans 90 des 113 PAVM	125 PAVM prélèvement systématique réalisé dans 102 des 125 PAVM	102 PAVM	41 PAVM
Type d'étude	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective
Prélèvement systématique	AT hebdomadaires uniquement des AT < 7 jours Seuil de positivité: $\geq 10^5$ UFC/mL	Prélèvements systématiques multi-sites (urinaire, nasal, rectal) Prélèvements respiratoires sur signes cliniques uniquement AT (n=37), LBA (n=182), BB (n=147)	AT bi-hebdomadaires Seuil de positivité : $\geq 10^3$ UFC/mL	AT bi-hebdomadaires Seuil de positivité : $\geq 10^3$ UFC/mL
Prélèvement diagnostique	LBA Seuil de positivité: $\geq 10^4$ UFC/mL $\geq 10^3$ UFC/mL si antibiotique <48h	LBA ou BB Seuil de positivité : LBA: $\geq 10^4$ UFC/mL BB : $\geq 10^3$ UFC/mL	LBA Seuil de positivité : $\geq 10^4$ UFC/mL	LBA Seuil de positivité : $\geq 10^4$ UFC/mL
Délai entre prélèvement systématique/diagnostic	Groupe concordant: 2 \pm 2 jours Groupe discordant: 3 \pm 2 jours	8 \pm 9 jours	\leq 7 jours	Prise en compte de la dernière AT réalisée avant le diagnostic (délai \leq 4jrs)
Recommandations	ATS (2005)		ATS (2005) Vancomycine + Piperacilline/Tazobactam + Colistine	ATS (1996) Trouillet (1998)
Concordance bactériologique :				
Critères de concordance	Totalité des bactéries isolées identiques, supérieures au seuil, même antibiogramme	Totalité des bactéries isolées identiques	Totalité des bactéries isolées identiques	Totalité des bactéries isolées dans LBA supérieures au seuil retrouvées dans AT, même antibiogramme Absence de bactéries retrouvées dans AT non isolées dans LBA
Résultats	concordant : 72% des PAVM discordant : 28% des PAVM (n=25) → AT stérile (n=7) → délai entre AT/LBA<48h, absence de pousse (n=10) → croissance d'autres bactéries (n=8)	concordant : - toutes les bactéries isolées: 35% (n=36) - si AT<72h : toutes les bactéries isolées: 52% (n=17/33) - si AT> 72h : toutes les bactéries isolées: 28% (n=19/69) discordant : - 1 des bactéries isolées : 27% (n=28) - AT stérile : 12% (n=12)	concordant : - toutes les bactéries isolées: 35,6% (n=52) si AT<72h : toutes les bactéries isolées: 70,7% (n=41/58) - si AT entre 3 et 7 jours: toutes les bactéries isolées: 46,2% (n=24/52) discordant : - 1 des bactéries isolées : 18,5% (n=27) - AT faux positive ou négative : 45,9% (n=67)	concordant : 83% des PAVM (n=34)

Concordance entre les stratégies thérapeutiques :			
Critères de concordance	Toutes les bactéries isolées sensibles à au moins un ATB (sauf <i>P. aeruginosa</i> : 2 ATB sensibles)	Toutes les bactéries isolées sensibles à au moins un ATB (sauf <i>P. aeruginosa</i> : 2 ATB antipyocyaniques avec sensibilité à au moins 1 des 2)	
Résultats (traitement adapté aux résultats bactériologiques)	Stratégie basée sur AT : 85% Stratégie basée sur les recommandations : 71% (différence entre les 2 stratégies : p=0,04)	Stratégie basée sur AT : 82,2% - désescalade : 40,4% (n=59) - escalade : 24,7% (n=36) Stratégie basée sur les recommandations : 97,9% - désescalade : 92,2% (n=139) (p=0,002) -escalade : 4,8% (n=7)	Stratégie basée sur AT : 95% Stratégie basée sur les recommandations : - Trouillet: 83% (p=0,15 VS AT) - ATS : 68% (p=0,005)
Impact observé sur coût, mortalité, durée de VM, durée d'hospitalisation	Pas de différence observée entre les 2 stratégies sur la totalité des paramètres		- coût {ATB + AT systématiques} = 11 718€ - coût {ATB basés sur recommandations} jusqu'au résultat du LBA = 7 773€
Limites	- Seuil de positivité du LBA variable si présence ou non d'ATB	- Prélèvements respiratoires non systématiques mais réalisés sur considérations cliniques - Divers types de prélèvements respiratoires (AT, LBA, BB) - Absence d'information sur le seuil de positivité pour les prélèvements systématiques	- Seuil de positivité AT - Épidémiologie : 10 à 20% de <i>P. aeruginosa</i> sensible uniquement à la colistine 30% des <i>Acinetobacter sp.</i> Sensible uniquement à la colistine SARM >90% des <i>S. aureus</i> isolés - Antibiothérapie basée sur les recommandations très large spectre

ATB : antibiotique

2. Stratégies employées au CHU de Toulouse

Deux stratégies diagnostiques sont employées au sein du CHU de Toulouse à savoir :

- un suivi bi-hebdomadaire des AT des patients hospitalisés dans le service de Réanimation polyvalente de Rangueil ;
- la réalisation d'un prélèvement respiratoire chez les patients hospitalisés dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan, uniquement lors de la présence de critères clinico-biologiques ou radiologiques de PAVM.

Nous avons étudié la totalité des prélèvements respiratoires de la Réanimation de Rangueil, dans le but de déterminer si les prélèvements étaient justifiés par des signes cliniques, radiologiques ou biologiques ou s'ils correspondaient à des prélèvements réalisés de manière systématique. Nous avons utilisé les critères de diagnostic des pneumonies nosocomiales décrits dans le Pilly 2016 (5) à savoir :

- Critères cliniques :
 - o Fièvre
 - o Apparition de sécrétions purulentes ou modification de leurs caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
 - o Toux, dyspnée ou tachypnée
 - o Aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire
- Critères radiologiques : image évocatrice de pneumonie (sur un ou deux clichés)
- Critères biologiques : leucopénie ou hyperleucocytose

Parmi les 1898 prélèvements recensés :

- 329 prélèvements (17,3%) ont été exclus du fait d'un manque d'informations dans les dossiers cliniques ou d'un prélèvement réalisé dans le cadre du bilan d'entrée
- 883 prélèvements (46,5%) présentaient une justification clinique, radiologique et/ou biologique ayant motivé leur réalisation
- 686 prélèvements (36,1%) ne semblaient pas, a posteriori, au vu des critères définis ci-dessus, justifiés. **Parmi eux, on compte 150 prélèvements (7,9%) dits redondants c'est à dire présentant un délai de réalisation entre les deux prélèvements inférieur ou égal à 24h**

On peut noter que le service de Réanimation de Rangueil réalise 2,44 fois plus de prélèvements respiratoires que le service de Réanimation de Purpan (1898 prélèvements vs. 779).

3. Conclusion

Au vu des données bibliographiques et des pratiques au sein des deux services de Réanimation polyvalente du CHU de Toulouse (en termes de fréquence de réalisation des AT et de l'antibiothérapie probabiliste), il nous apparaît utile de nous poser la question :

- premièrement de l'intérêt des AT systématiques
- deuxièmement de la fréquence de réalisation de ces prélèvements

Il sera important de mettre en lien cette question avec la mise en place éventuelle des antibiogrammes directs dont nous parlerons plus loin dans ce travail. Une réflexion devra être menée avec les réanimateurs sur ce point.

B. 2^{ème} axe : Intérêt potentiel du rendu rapide de l'examen direct

1. Revue bibliographique

Le diagnostic des PAVM nécessite une documentation microbiologique obtenue après culture bactérienne de prélèvements respiratoires invasifs ou non invasifs.

Dans la majorité des cas, les patients suspects de présenter une PAVM selon les critères clinico-biologiques et/ou radiologiques bénéficient d'une antibiothérapie probabiliste durant 24 à 72h avant l'adaptation thérapeutique. Cette exposition aux antibiotiques induit un risque d'effets indésirables et un surcoût potentiel, sans apporter de bénéfice pour les patients chez lesquels la PAVM n'a pas été confirmée bactériologiquement (13,38). Devant l'impact important sur la morbi-mortalité, il est nécessaire d'obtenir une orientation diagnostique rapide pouvant notamment reposer sur l'examen direct des prélèvements respiratoires (10,38).

Dans ce contexte de diagnostic précoce des PAVM, l'intérêt de l'examen direct des prélèvements respiratoires a été évalué, et plus particulièrement après une coloration de Gram. Cependant, cette technique reste très controversée dans la littérature. On retrouve des données variables de sensibilité allant de 67 à 95% suivant les études, une spécificité entre 48 et 87%, une valeur prédictive positive entre 47 et 78% et une valeur prédictive négative entre 69 et 96% (10). La méta-analyse de O'Horo *et al.* a montré que l'examen direct après coloration de Gram présentait une bonne valeur prédictive négative (VPN) (90%) mais une faible valeur

prédictive positive (VPP) (40%). De plus, ils ont montré que la concordance entre l'examen direct et la culture bactérienne était supérieure pour les bactéries à Gram positif que pour les bactéries à Gram négatif (39). L'étude d'Albert *et al.* a aussi mis en évidence une différence de VPN en fonction du type de bactéries avec une VPN de 93% pour les bactéries à Gram positif et une VPN de 81% pour les bactéries à Gram négatif (40).

Au vu de l'hétérogénéité des résultats et connaissant son caractère opérateur-dépendant, l'examen direct après coloration de Gram paraît peu contributif en routine. Néanmoins, son utilisation pourrait trouver sa place au sein de nouveaux scores diagnostiques en association avec d'autres paramètres tels que l'imagerie pulmonaire.

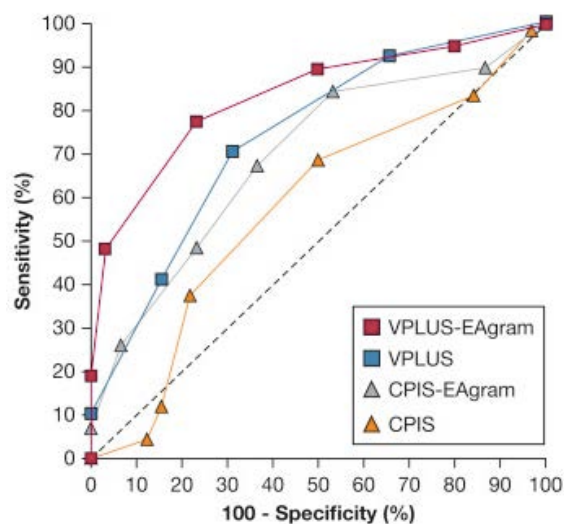
Récemment, Rello *et al.* ont cherché à établir un ensemble de critères pour aider au management des PAVM, à la fois au niveau de leur diagnostic mais aussi de leur prise en charge (41). Les critères évalués en ce qui concernait le diagnostic étaient les suivants :

- prélèvement invasif réalisé avant la prise en charge antibiotique
- résultat du Gram réalisé sur les prélèvements respiratoires
- résultats de la radiologie ou du scanner pulmonaire
- présence de bactéries intracellulaires dans le LBA
- utilisation du score CPIS
- réalisation d'hémocultures

Dans un souci d'harmonisation des pratiques concernant le diagnostic des PAVM, il a été montré au cours de cette étude que les critères les plus appropriés étaient :

- La radiologie pulmonaire rapide, associée à une interprétation médicale dans l'heure
- **Les résultats du Gram et de la recherche de bactéries intracellulaires**

Dans leur étude prospective multicentrique, Mongodi *et al.* ont montré que l'association de critères cliniques à l'examen direct des prélèvements respiratoires et/ou à la culture bactérienne permettaient d'obtenir une valeur diagnostique satisfaisante. De plus, ils ont montré l'intérêt apporté par l'utilisation de l'échographie pulmonaire seule mais aussi de la combinaison de critères cliniques, de l'échographie pulmonaire et de l'examen direct des prélèvements respiratoires dans le diagnostic précoce des PAVM. En effet, l'association de critères cliniques tels que la présence de sécrétions purulentes à l'échographie pulmonaire (score VPLUS) présente une sensibilité et une spécificité proche des 70% (Figure 12). L'adjonction de l'examen direct permet d'atteindre une sensibilité et une spécificité de l'ordre des 80% (42).

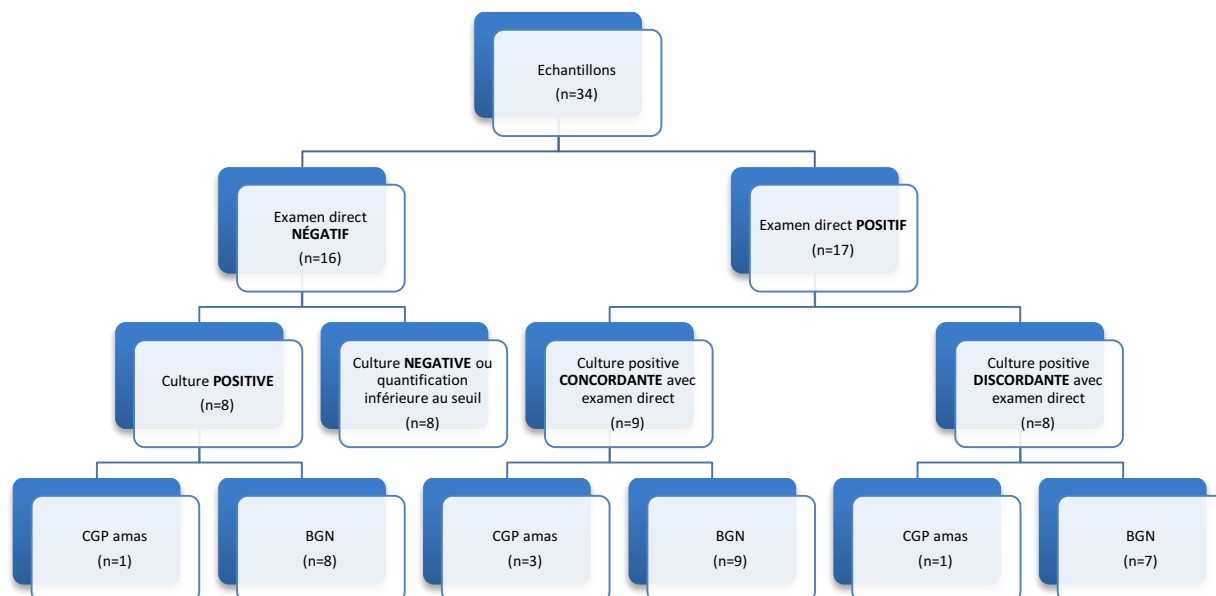


CPIS : clinical pulmonary infection score
EAgram : examen direct de l'aspiration endo-trachéale
VPLUS : Score diagnostique de PAVM basée sur l'échographie pulmonaire

Figure 12 : Sensibilité et spécificité des différents scores diagnostiques (42)

2. Application au CHU de Toulouse

Depuis mars 2016, une étude observationnelle, prospective et multicentrique est menée au sein des services de Réanimation polyvalente de Purpan et de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Toulouse. Les données ultrasoniques pulmonaires ainsi que les données microbiologiques rapides (examen direct des FAB ou LBA) ont permis d'élaborer un nouveau score diagnostique de PAVM, le score P-LUS. Cette étude a pour objectif principal de réaliser une analyse comparative et prospective de la valeur diagnostique du score P-LUS et CPIS dans la détection des PAVM dans le but d'améliorer les méthodes actuelles d'évaluation diagnostique et pronostique. Cette étude est toujours en cours actuellement. L'illustration suivante résume les résultats préliminaires de l'étude en ce qui concerne la concordance entre l'examen direct des FAB ou LBA et les résultats de la culture (*Figure 13*). Nous retrouvons à la fois des prélèvements monomicrobiens et polymicrobiens.



CGP : Cocci à Gram positif, BGN : Bacille à Gram négatif

Figure 13 : Résultats préliminaires des examens directs et cultures réalisés au cours du protocole PLUS

A partir des données préliminaires, on peut noter que l'examen direct des FAB ou des LBA paraît peu contributif pour prédire les résultats des cultures. En effet, la moitié des prélèvements recensés présentant un examen direct négatif sont retrouvés positifs en culture (n=8) avec une majorité des prélèvements retrouvant des bacilles à Gram négatif en quantité strictement supérieure au seuil de significativité (n=8).

Un nombre de données plus important paraît néanmoins nécessaire pour pouvoir déterminer les valeurs prédictives positive et négative, la sensibilité et la spécificité de l'examen direct. Un nouveau bilan sera réalisé lors de la clôture de ce protocole.

3. Conclusion

Au vu des données de la littérature et des résultats préliminaires de l'étude en cours au CHU de Toulouse, l'utilisation isolée de l'examen direct des FAB ou des LBA paraît présenter peu d'intérêt dans la prise en charge rapide des patients de Réanimation présentant une PAVM.

III. Comment améliorer la prise en charge thérapeutique des PAVM ?

A. 1^{er} axe : Quelles bactéries retrouvées ? sous quel délai ?

1. Données au CHU de Toulouse

Devant la politique actuelle de juste prescription des antibiotiques, afin de limiter l'émergence de BMR, nous avons tenté de déterminer le délai de positivité des prélèvements respiratoires, c'est à dire le délai nécessaire pour obtenir une croissance bactérienne et donc un résultat potentiellement transmissible aux cliniciens pour la prise en charge du patient (43). Pour ce faire, nous avons analysé les résultats des FAB et LBA obtenus dans les 3 services de Réanimation étudiés sur notre période d'étude, ce qui correspondait à **167 prélèvements**. Les résultats des AT n'ont pas été évalués puisque ce type de prélèvement est conservé 48h au laboratoire (versus 5 jours pour les FAB et LBA).

Cette étude rétrospective a été approuvée par le Comité d'Ethique et de Recherche des Hôpitaux de Toulouse (*Annexe I*).

Le tableau ci-dessous résume la répartition des bactéries en fonction de leur délai de positivité (*Tableau XVIII*).

Tableau XVIII : Délai de positivité des cultures bactériennes.

Délai de positivité	24h	48h	> 48h
Nombre de bactéries isolées	153	56	8
Pourcentage de bactéries isolées	70,5%	25,8%	3,7%

On peut donc en conclure que 96,3% des cultures sont positives dans un délai inférieur ou égal à 48h. L'absence de pousse des prélèvements respiratoires au bout de 48h d'incubation pourrait être prédictive d'une culture stérile dans la majorité des cas et permettrait de stopper l'antibiothérapie probabiliste large spectre mise en place (en l'absence de critères cliniques et/ou radiologiques de PAVM, et en absence de découverte d'autres sites infectieux).

La plupart des bactéries pathogènes telles que *S. aureus*, *S. pneumoniae* ou encore les Entérobactéries poussent le plus souvent en culture au bout de 24h d'incubation. Certaines bactéries telles que *H. influenzae* seront préférentiellement retrouvées en culture après 48h d'incubation. La répartition détaillée des bactéries en fonction de leur délai de pousse est résumée dans le tableau ci-dessous (*Tableau XIX*).

Tableau XIX : Répartition du délai de pousse par bactérie.

	Nombre de bactéries isolées à 24h (%)	Nombre de bactéries isolées à 48h (%)	Nombre de bactéries isolées à 72h (%)	Nombre de bactéries isolées après 72h (%)	Délai moyen de pousse (jour)
<i>S. aureus</i>	25 (76)	7 (21)	1 (3)		1,3
<i>S. pneumoniae</i>	3 (75)	1 (25)			1,25
<i>H. influenzae</i>	2 (29)	4 (57)	1 (14)		1,9
Entérobactéries	75 (75)	23 (23)	2 (2)		1,3
<i>E. coli</i>	7	2			1,2
<i>P. mirabilis</i>	5	4			1,4
<i>Klebsiella spp.</i>	15	2			1,2
<i>Serratia spp.</i>	9	5	2		1,6
<i>Enterobacter spp.</i>	31	6			1,2
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>C. koseri</i>	2	1			1,3
<i>H. alvei</i>	3	2			1,4
<i>M. morgani</i>		1			2
<i>Providencia spp.</i>	1				1
<i>Pantoea spp.</i>	1				1
<i>A. baumannii</i>	17 (77)	4 (18)	1 (5)		1,3
<i>P. aeruginosa</i>	13 (57)	10 (43)			1,4
<i>S. maltophilia</i>	18 (64)	7 (25)	2 (7)	1 (4)	1,5

Ces résultats pourraient être extrapolés à la totalité des prélèvements respiratoires dont les AT.

2. Conclusion

En cas de doute sur un diagnostic de PAVM, l'absence de pousse à 48h pourrait donc permettre d'arrêter le traitement (en l'absence d'autres arguments, et d'autres infections bien entendu).

B. 2^{ème} axe : Améliorer le délai de rendu de la sensibilité aux antibiotiques en réalisant des antibiogrammes directs à partir des prélèvements respiratoires

1. Revue de la littérature

Parmi les infections nosocomiales en Réanimation, les PAVM sont probablement l'une des ou la plus sévère(s), entraînant une surmorbidity et une surmortalité bien que cette dernière soit controversée dans certaines publications récentes (44). Une méta-analyse de 2013 concernant 6 284 patients (inclus dans 24 études) a montré une mortalité globale attribuable aux PAVM

de 13% tous patients confondus, mais pouvant atteindre 69% chez les patients de chirurgie (3). La prise en charge des PAVM repose sur une antibiothérapie de courte durée et adaptée le plus tôt possible à l'antibiogramme. En effet, l'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse adaptée est corrélée à une diminution de la mortalité et à un bénéfice pour les patients (28,45–47). De plus, si une antibiothérapie probabiliste large spectre est recommandée, il est impératif de procéder à une désescalade de l'antibiothérapie lors de la réévaluation du traitement à 48-72h afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes (36,48). Le délai d'instauration de l'antibiothérapie représente un paramètre important dans l'évolution de la PAVM. En effet, deux études (28,29) ont confronté deux groupes de patients recevant tous deux une antibiothérapie efficace sur les microorganismes responsables de la PAVM, avec un retard d'instauration pour le second groupe. Ce groupe présentait une surmortalité significative dans les deux études (respectivement +34% et +42%) et cela malgré l'ajustement sur les critères de gravité. Mathevon *et al.* ont eux aussi montré qu'un retard dans la mise en place d'une antibiothérapie adéquate influait négativement sur le pronostic de ces infections (49).

L'antibiothérapie occupe donc une place cruciale dans le pronostic des PAVM.

Dans ce cadre, la réalisation d'antibiogramme direct sur les prélèvements respiratoires permettrait un gain de 24h dans l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste, en comparaison à la technique d'antibiogramme classiquement réalisée au laboratoire à partir d'une culture bactérienne. En effet, le délai minimum pour obtenir un résultat d'antibiogramme réalisé selon la technique classique est de 48h (mise en culture du prélèvement pendant 24h puis incubation de l'antibiogramme réalisé à partir de la culture pendant à nouveau 24h) versus 24h pour un antibiogramme direct.

Selon les études, en comparaison avec la technique classique, on retrouve une sensibilité de la technique d'antibiogramme direct comprise entre 75 et 97%, avec un risque d'erreur majeure entre 3,5 à 9,6% (discordance de sensibilité pour un antibiotique donné entre les 2 antibiogrammes : l'un rend sensible tandis que le second rend intermédiaire ou résistant) (50–54). Cette sensibilité se trouve augmentée en cas de culture monomicrobienne. Dans son étude, Le Dorze *et al.* ont montré que l'antibiogramme direct présente une performance diagnostique excellente en permettant une optimisation de l'antibiothérapie dès 24h dans 42% des épisodes de PAVM (antibiothérapie initiale inefficace ou désescalade plus précoce) et une économie des carbapénèmes (17 patient-jours) (50).

Dans les différentes études, la réalisation de l'antibiogramme direct repose sur l'utilisation d'antibiotiques sous forme de bandelettes E-test[®] (51–54) ou de disques d'antibiotiques (50,53). Les prélèvements respiratoires sont directementensemencés par écouvillonnage sur des géloses Mueller-Hinton et incubés pendant 18 à 24h.

2. Mise en place au CHU de Toulouse : matériels et méthodes

Nous avons réalisé, de façon prospective, **179 antibiogrammes directs** à partir de prélèvement reçus au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse, tous services confondus, donc le but de déterminer la sensibilité de ces derniers. L'ensemencement a été réalisé à partir des prélèvements respiratoires suivants :

- aspiration trachéale après prétraitement par un mucolytique (Digest-EUR[®])
- fibro-aspiration bronchique après prétraitement par un mucolytique (Digest-EUR[®])
- liquide de lavage broncho-alvéolaire

Certains prélèvements respiratoires tels que les aspirations trachéales, les expectorations ou les fibro-aspirations bronchiques nécessitent un prétraitement par Digest-EUR[®] (Eurobio) (volume à volume), mucolytique qui permet la liquéfaction des échantillons sans dommage pour la flore microbienne ou les cellules présentes. Les autres prélèvements respiratoires tels que les liquides de lavage broncho-alvéolaire, considérés comme suffisamment fluides, ne subissent pas de prétraitement.

Nous avons décidé d'exclure les expectorations de notre étude car ce type de prélèvement, rarement utilisé dans les services de Réanimation, est généralement hautement contaminé par les bactéries de la flore oropharyngée ce qui rend potentiellement difficile l'interprétation de l'antibiogramme direct.

Tous les échantillons ont été ensemencés le jour de leur arrivée au laboratoire sur des géloses Mueller-Hinton (MHE) (bioMérieux) et Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de cheval et de β -Nicotamide-Adénine-Dinucléotide (NAD) concentré à 20mg/L (MHF) (bioMérieux). Bien que la majorité des bactéries pathogènes retrouvées dans les PAVM poussent sur gélose MHE, nous avons décidé d'utiliser aussi des géloses MHF pour permettre la croissance de bactéries plus exigeantes telles que *H. influenzae* et *S. pneumoniae*.

Après homogénéisation du prélèvement, un coton-tige stérile a été trempé dans le prélèvement et l'excès de liquide a été retiré en pressant l'écouvillon contre les parois du récipient.

Le choix des antibiotiques à tester dans notre antibiogramme a été établi avec l'aide des cliniciens réanimateurs et infectiologues. Nous avons sélectionné les antibiotiques les plus fréquemment utilisés dans l'antibiothérapie probabiliste des PAVM. Il a donc été décidé de tester 7 antibiotiques :

- Amoxicilline
- Amoxicilline / Acide clavulanique
- Pipéracilline / Tazobactam
- Ceftazidime
- Céfépime
- Méropénème
- Céfoxitine

Dans l'objectif d'intégrer cette nouvelle technique d'antibiogramme au sein de la routine du laboratoire, il nous a paru plus judicieux d'employer des disques d'antibiotiques (BIO-RAD) plutôt que des bandelettes E-test[®], dans un souci économique d'une part (les bandelettes E-test[®] étant plus onéreuses) et pour limiter le temps-technicien d'autre part. Le choix des disques et de leur charge repose sur les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) (55):

- Ampicilline (2 µg/mL)
- Amoxicilline (20 µg/mL) / Acide clavulanique (10 µg/mL)
- Piperacilline (30 µg/mL) / Tazobactam (6 µg/mL)
- Ceftazidime (10 µg/mL)
- Céfépime (30 µg/mL)
- Méropénème (10 µg/mL)
- Céfoxitine (30 µg/mL)

Nous avons choisi d'utiliser un disque d'ampicilline (2 µg/mL) pour déterminer la sensibilité aux βlactamines de *H. influenzae*. Les autres disques d'antibiotiques ainsi que leur charge sont ceux recommandés pour la réalisation des antibiogrammes des Entérobactéries et de *P. aeruginosa*. L'utilisation d'un disque de céfoxitine permet à la fois de tester la sensibilité des Entérobactéries, mais aussi de définir la sensibilité du *S. aureus* à la méticilline.

Dans le but d'élaborer le mode opératoire, nous avons évalué l'intérêt de la quantification des bactéries sur l'examen direct après la coloration de Gram. En effet, Le Dorze *et al.* préconisent dans leur étude la quantification des bacilles à Gram négatif (par champ) sur

l'examen direct après coloration de Gram pour définir si une dilution des échantillons avant leur ensemencement est nécessaire. Nous avons pu constater qu'en l'absence de dilution préalable, malgré un inoculum bactérien parfois important, la lecture des antibiogrammes restait acceptable (*Figure 14*).

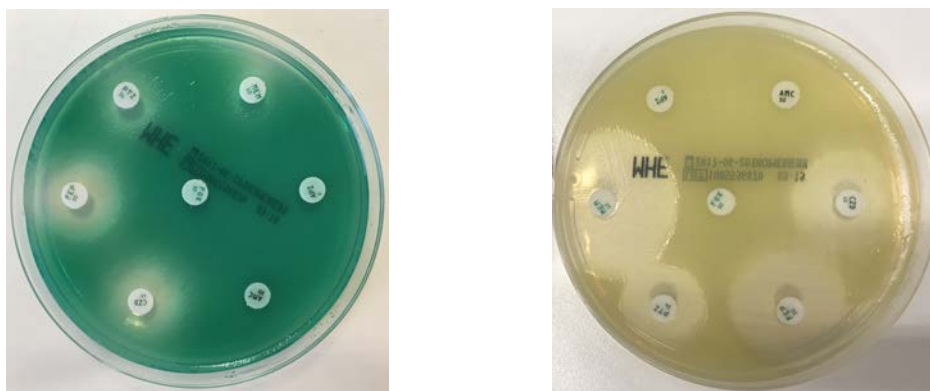
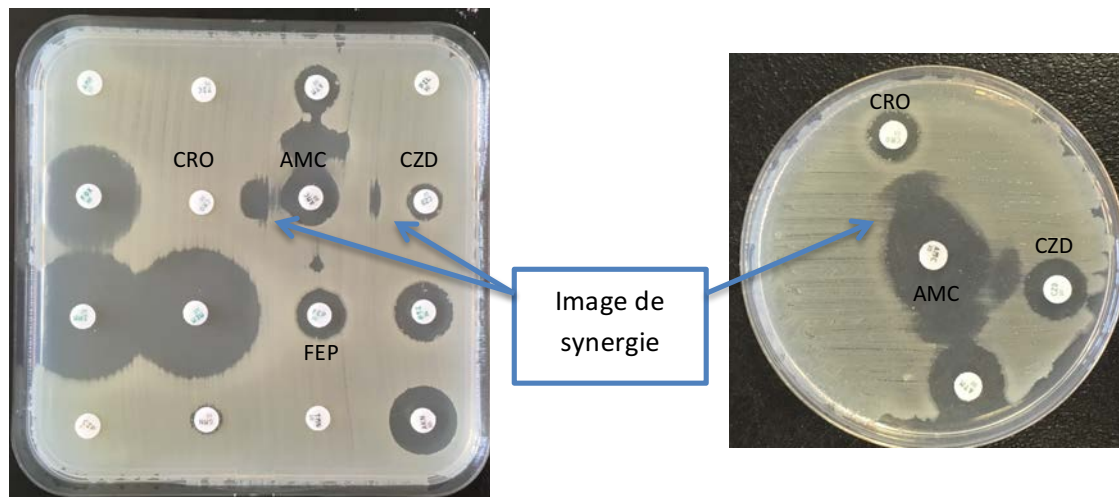


Figure 14 : Antibiogrammes directs réalisés à partir des aspirations trachéales
(n° MOLIS : 7135-1917 et 7135-5022)

Nous avons donc conclu que la quantification préalable des bactéries, chronophage pour les techniciens de Bactériologie, ne présentait pas de bénéfice significatif. Ainsi, nous avons décidé de réaliser les antibiogrammes directement à partir des échantillons prétraités ou non par Digest-EUR[®], sans tenir compte de l'inoculum bactérien.

Nous avons pris soin de disposer le disque de ceftazidime à côté du disque d'amoxicilline/acide clavulanique pour permettre la détection de BLSE. Pour rappel, cette technique de détection, appelée couramment « test du bouchon de champagne », consiste à mettre en évidence une image de synergie entre une céphalosporine de 3^{ème} génération et un inhibiteur de β lactamase (*Figure 15*).



CRO : ceftriaxone, AMC : amoxicilline/acide clavulanique, CZD : ceftazidime, FEP : céfépime

Figure 15 : Test du « bouchon de champagne » permettant la détection de la présence de BLSE.

Tous les antibiogrammes ont été incubés pour une durée de 20 ± 4 h à 35 ± 2 °C, en atmosphère normale pour les géloses MHE et sous 5% de CO₂ pour les géloses MHF selon les recommandations du CA-SFM 2016. La lecture des diamètres d'inhibition a été réalisée par une technique manuelle, à l'aide d'un double décimètre.

Les résultats des antibiogrammes directs ont été comparés aux résultats des antibiogrammes réalisés en routine au laboratoire de Bactériologie par une technique automatisée (système Vitek[®] 2, bioMérieux) ou par une technique en diffusion.

Les résultats ont été considérés comme :

- **Conformes** si les deux techniques d'antibiogrammes retrouvaient les mêmes sensibilités aux antibiotiques (en termes de catégorisation clinique S/I/R)
- **Non conformes** si on observait une différence de sensibilité entre les antibiogrammes (sensible pour l'un, intermédiaire ou résistant pour l'autre)

3. Mise en place au CHU de Toulouse : résultats

Nous avons réalisé au total **179 antibiogrammes directs** dont :

- 137 à partir d'aspirations trachéales
- 32 à partir de fibro-aspirations bronchiques
- 10 à partir de liquides de lavages broncho-alvéolaires

Nous avons considéré comme monomicrobiens les prélèvements ne retrouvant qu'une seule bactérie pathogène, et comme polymicrobiens les prélèvements retrouvant plusieurs bactéries

pathogènes. Les bactéries et levures pouvant être retrouvées de façon commensale dans la flore oto-rhino-laryngologique (ORL) n'ont pas été prises en compte.

Parmi les 179 prélèvements respiratoires recensés, nous avons pu constater que les prélèvements rendus stériles (n=31) par le laboratoire de Bactériologie présentaient un antibiogramme direct également stérile. Certains prélèvements ne présentaient pas de bactéries pathogènes en quantité significative (n=15) ou uniquement des bactéries de la flore ORL (n=66).

Un antibiogramme a été exclu de notre étude du fait d'une lecture impossible des diamètres d'inhibition. En effet, le prélèvement était polymicrobien et présentait un inoculum important de levures ce qui rendait la lecture des résultats impossible.

Parmi les prélèvements présentant une croissance de bactérie(s) pathogène(s) (n=81), nous avons retrouvé :

- 48 prélèvements monomicrobiens (59,3%) dont 35 avec une quantité de bactéries supérieure ou égale au seuil de significativité
- 33 prélèvements polymicrobiens (40,7%), dont 31 avec une quantité de bactéries supérieure ou égale au seuil de significativité

La lecture des antibiogrammes, simple dans le cas d'échantillon monomicrobien (*Figure 16*), restait très satisfaisante dans le cas d'échantillon polymicrobien (*Figure 17*).

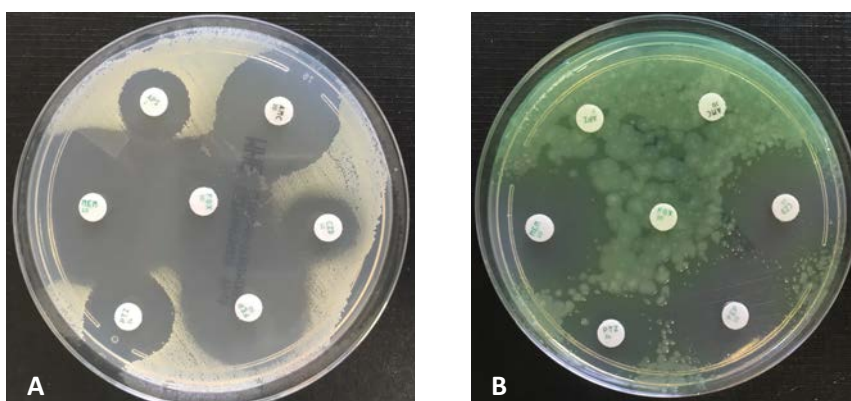


Figure 16 : Exemples d'antibiogrammes directs réalisés à partir de prélèvements respiratoires monomicrobiens (n° MOLIS : A : 7135-1922 - B : 7137-0977).

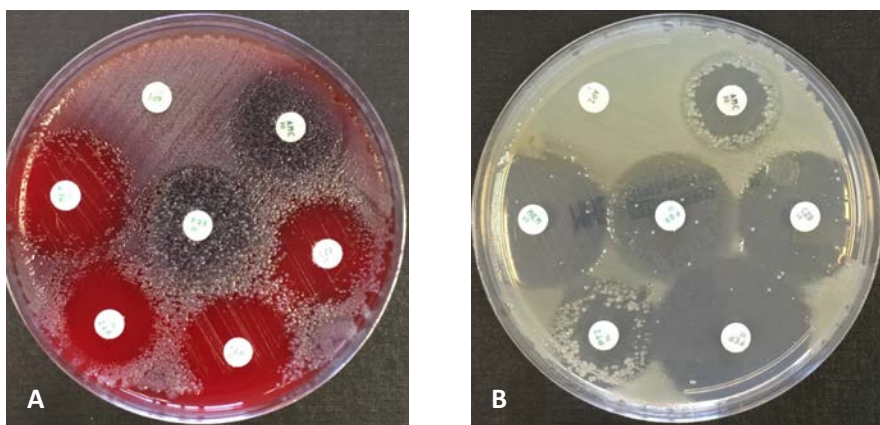


Figure 17 : Exemples d'antibiogrammes directs réalisés à partir de prélèvements respiratoires polymicrobiens (n° MOLIS : A : 7177-2338 - B : 7176-1386).

Au total, **66 échantillons** présentaient des bactéries pathogènes, à un seuil supérieur ou égal au seuil de significativité, pour lesquels un ou des antibiogrammes ont été réalisés. Les résultats des antibiogrammes directs ont été comparés aux résultats des antibiogrammes réalisés en routine par le laboratoire de Bactériologie.

La totalité des résultats sont détaillés dans le tableau récapitulatif (*Annexe II*).

Quelques exemples d'antibiogrammes sont aussi donnés en annexe (*Annexe III*).

On retrouvait donc:

- 59 antibiogrammes conformes pour l'ensemble des antibiotiques testés (89,4%)
- 7 antibiogrammes discordants entre les deux techniques (10,6%)

Le *tableau XXII* (p. 64-65) récapitule les principales discordances observées dans les 7 prélèvements. Les valeurs critiques recommandées par le CA-SFM à partir desquelles nous avons pu confronter nos résultats sont retrouvées en annexe (*Annexe IV*).

Parmi les discordances observées, nous avons évalué leur caractère critique ou non critique et nous avons proposé des hypothèses pouvant expliquer les différences entre les deux techniques.

1. La **première discordance** constatée concernait la sensibilité à la céfoxitine chez un patient pour lequel nous avons retrouvé à la fois *E. coli* et *M. catarrhalis* en quantité significative. Nous pouvons considérer cette différence comme non critique puisqu'elle n'induit aucune conséquence quant à la prise en charge du patient (absence de prescription de céfoxitine dans la prise en charge des PAVM).

2. La **seconde discordance** observée concerne la sensibilité à la ceftazidime et au céfépime chez un patient présentant une infection à *P. aeruginosa* : l'antibiogramme direct permettait de conclure à une souche sensible aux deux antibiotiques tandis que l'antibiogramme réalisé en routine à partir de la culture bactérienne concluait à une bactérie résistante pour les deux antibiotiques. Nous pouvons noter que pour les deux antibiotiques, le diamètre d'inhibition mesuré est proche du diamètre d'inhibition critique recommandé dans le CA-SFM pour les bactéries du genre *Pseudomonas* (ceftazidime (diamètre d'inhibition (mm)): S \geq 16, R < 16 ; céfépime : S \geq 19, R < 19). Nous avons alors réalisé un second antibiogramme en diffusion à partir de la souche conservée et congelée à -80°C ainsi qu'une détermination de la CMI de la ceftazidime par bandelette E-test[®]. Nous avons ainsi retrouvé des résultats de sensibilité similaires à ceux de l'antibiogramme direct et une CMI de la ceftazidime égale à 8 donc sensible (ceftazidime (CMI) : S \leq 8, R>8).

Nous pouvons donc conclure que la discordance observée n'est pas critique puisqu'elle serait liée à une incertitude de mesure des diamètres d'inhibition (variation de 1 mm) ou à une incertitude de détermination des CMI par le VITEK[®]2 (variations possibles de une ou deux dilutions).

3. La **troisième discordance** concerne la sensibilité de *K. oxytoca* pour l'association amoxicilline/acide clavulanique et pour pipéracilline/tazobactam (rendus résistants par la technique d'antibiogramme direct et sensibles par la technique classique). Nous avons chez ce patient une seconde aspiration trachéale réalisée le même jour pour laquelle nous retrouvons une *K. oxytoca* présentant le même antibiogramme que celui obtenu par la technique d'antibiogramme direct (*Tableau XX*).

Tableau XX : Antibiogramme direct et antibiogrammes réalisés en routine sur les aspirations trachéales (n°MOLIS : AT n°1 : 7137-2141 ; AT n°2 : 7137-4593)

	AT n°1		AT n°2
	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme direct (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
API2	R (16)	R (7)	R (>16)
AMC	S (\leq2)	R (15)	R (16)
PTZ	S (\leq4)	R (7)	R (10mm)
CZD	S (\leq 1)	S (27)	S (\leq 1)
FEP	non testé	S (30)	non testé
MEM	S	S (30)	S
FOX	S (\leq 4)	S (30)	S (\leq 4)

Nous pouvons donc supposer que l'antibiogramme classique effectué à partir de la première AT a été réalisé à partir d'une seule colonie présentant un phénotype plus sensible. Selon les recommandations du CA-SFM, il est conseillé d'utiliser, pour réaliser l'inoculum bactérien, plusieurs colonies de même morphologie si possible pour éviter passer à côté d'un mutant résistant. L'ensemencement des antibiogrammes directs à partir du prélèvement initial permettrait d'évaluer la sensibilité de la totalité de la population bactérienne, en prenant en compte son caractère potentiellement hétérogène.

Nous pouvons donc exclure cette discordance initialement constatée puisqu'elle correspond certainement à un défaut de réalisation de l'antibiogramme en routine.

4. La **quatrième discordance** observée concerne la sensibilité d'*E. coli* à l'ampicilline. En effet, cette bactérie était considérée comme résistante par la technique d'antibiogramme direct tandis qu'elle était rendue sensible par la technique automatisée VITEK[®]2. Aucune explication n'a pu être mise en évidence. Néanmoins, on peut émettre la même hypothèse que précédemment, à savoir la présence d'une population bactérienne hétérogène.

Nous avons conclu que la discordance n'était pas critique puisqu'elle induit la mise en place, par excès, d'une antibiothérapie probabiliste à plus large spectre.

5. La **cinquième discordance** concernait la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'association pipéracilline/tazobactam, à la ceftazidime, au céfépime et au méropénème. En effet, nous concluons à une bactérie sensible à ces antibiotiques par la technique d'antibiogramme classique (VITEK[®]2) tandis qu'elle était rendue résistante par la technique d'antibiogramme direct. Nous avons remarqué la présence d'une double zone d'inhibition autour de ces différents disques d'antibiotiques, avec la présence de rares colonies de *P. aeruginosa* dans la zone d'inhibition (*Figure 18*).



Figure 18 : Antibiogramme direct réalisé à partir de l'aspiration trachéale n°MOLIS : 7156-1885.

Nous avons donc décidé de réaliser un second antibiogramme à partir de ces rares colonies ce qui a conduit aux mêmes résultats de sensibilité que ceux obtenus par la technique d'antibiogramme direct à savoir :

- pipéracilline/tazobactam : résistant
- ceftazidime : résistant
- céfépime : résistant
- méropénème : résistant

Parallèlement, nous avons pu observer la présence de quelques colonies de *P. aeruginosa* d'aspect différent sur les géloses ensemencées pour la réalisation de l'antibiogramme direct initial. Il a donc été décidé d'isoler sur une gélose cétrimide (milieu sélectif permettant l'isolement de *P. aeruginosa*) les différentes colonies observées. Le résultat de ces isolations est représenté dans l'illustration suivante (Figure 19).



Figure 19 : Isolement de différentes colonies de *P. aeruginosa* à partir de l'antibiogramme direct réalisé sur l'aspiration trachéale (n°MOLIS : 7156-1885).

Nous avons remarqué la présence dans ce prélèvement d'au moins trois colonies de *P. aeruginosa* différentes, pigmentées (jaune et vert) et non pigmentée, ce qui suppose que l'antibiogramme réalisé en routine a été effectué sur un seul *P. aeruginosa*, qui devait être le majoritaire. A l'inverse, l'antibiogramme direct a permis d'obtenir une évaluation globale des sensibilités des différentes bactéries présentes dans le prélèvement.

Il est à noter que l'aspiration trachéale en question provenant du service des soins intensifs de pneumologie ce qui pourrait expliquer la présence de différents phénotypes de *P. aeruginosa* au sein d'un même prélèvement respiratoire, situation fréquente dans le cas de patient atteint de mucoviscidose ou présentant une pathologie pulmonaire chronique (56,57).

On peut donc conclure que la discordance observée initialement était due au manque de sensibilité de la technique d'antibiogramme classique et non à un défaut de la technique d'antibiogramme direct.

6. La **sixième discordance** concernait la sensibilité de *E. coli* à l'association amoxicilline/acide clavulanique et à l'association pipéracilline/tazobactam. Nous pouvions observer au niveau de l'antibiogramme direct la présence de deux types de colonies de bacille à Gram négatif (Figure 20).

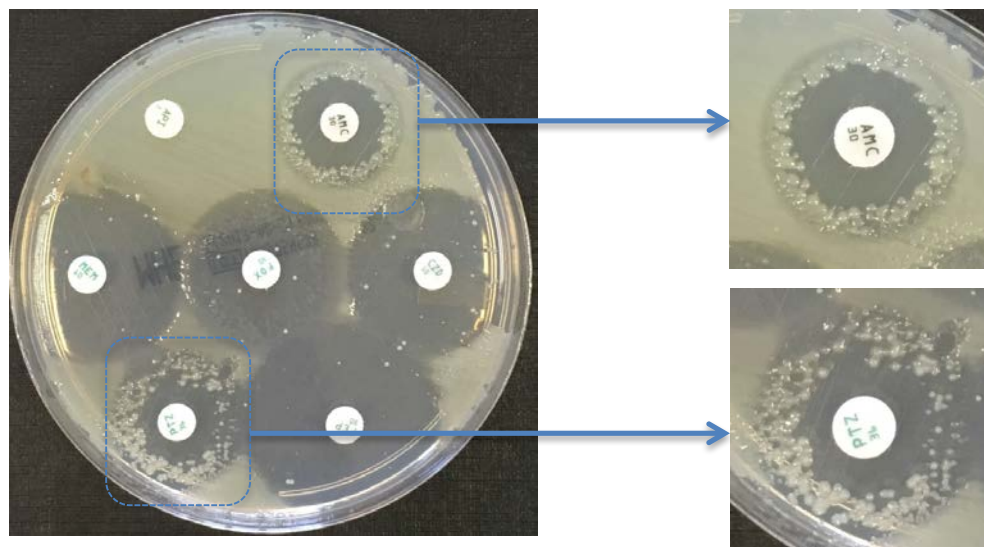


Figure 20 : Antibiogramme direct réalisé à partir de l'aspiration trachéale (n°MOLIS: 7176-1386)

Nous avons réalisé une nouvelle identification par spectrométrie de masse et un nouvel antibiogramme sur chaque bacille à Gram négatif observé. Deux types de colonies d'*E. coli* correspondant à deux antibiogrammes différents ont été retrouvés (Tableau XXI).

Tableau XXI : Antibiogrammes des deux E. coli isolés.

	<i>E. coli</i> n°1 (mm)	<i>E. coli</i> n°2 (mm)
API2	R (7)	R (7)
AMC	S (20)	R (15)
PTZ	S (24)	R (14)
CZD	S (30)	S (30)
FEP	S (30)	S (30)
MEM	S (30)	S (30)
FOX	S (30)	S (30)

Notre observation serait donc liée à un défaut de l'antibiogramme réalisé en routine, qui ne permet pas d'étudier la totalité de la population bactérienne présente dans le prélèvement.

7. Enfin, la **dernière discordance** observée concernait la sensibilité à la ceftazidime dans un prélèvement plurimicrobien contenant un *E. cloacae* et un *S. aureus*. La réalisation d'un examen direct des colonies présentes autour du disque de ceftazidime a pu mettre en évidence

des cocci. Nous en déduisons donc que la présence du staphylocoque a rendu l'interprétation du diamètre d'inhibition autour du disque de ceftazidime plus compliquée. Néanmoins, le bacille isolé étant sensible à l'association pipéracilline/tazobactam, on pouvait supposer que *E. cloacae* était certainement sensible à la ceftazidime. Cette discordance ne sera pas considérée comme critique puisque la ceftazidime n'est pas l'antibiotique de choix pour la prise en charge des infections à Entérobactéries du groupe III. De plus, en routine, cette mauvaise interprétation aurait pu être potentiellement corrigée par l'identification par spectrométrie de masse des colonies présentes dans le diamètre d'inhibition de la ceftazidime.

Finalement, nous aboutissons à la conclusion suivante :

- **62 antibiogrammes** sont concordants aux résultats de l'antibiogramme de routine ou apportent des informations supplémentaires (soit 93,9%).
- **4 antibiogrammes** sont discordants (soit 6,1%) mais aucun ne présente de discordance critique pouvant induire la mise en place d'une antibiothérapie inadaptée.

Tableau XXII : Discordances observées entre les deux techniques d'antibiogrammes.

		Numéro MOLIS	type prélèvement	Antibiogramme direct (mm)			Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
				MHE	MHF	Sensibilité	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	<i>M. catarrhalis</i> (>10 ⁷)	<i>S. viridans</i> (10 ⁵)	
1	LAD.	7135-4604	AT							
				API2	7	7	R	S (≤ 2)	R (céfinase +)	Antibiogramme non réalisé
				AMC	19	25	S	S (≤ 2)	S (33)	
				PTZ	30	30	S	S (≤ 4)		
				CZD	30	30	S	S (≤ 1)		
				FEP	30	30	S	non testé		
				MEM	30	30	S	S		
				FOX	7	7	R	S (≤ 4)		
2	VAN G.	7135-4657	AT							
				API2	7	7	R			Antibiogramme non réalisé
				AMC	7	7	R			
				PTZ	14	14	R	R (>64)		
				CZD	16	16	S	R (16)		
				FEP	20	20	S	R (16)		
				MEM	30	30	S	S (≤0,2)		
				FOX	7	7	R			
3	SEG.	7137-2141	AT							
				API2	7	7	R	R (16)		Antibiogramme non réalisé
				AMC	15	16	R	S (≤2)		
				PTZ	7	7	R	S (≤4)		
				CZD	27	26	S	S (≤1)		
				FEP	29	27	S	non testé		
				MEM	28	30	S	S		
				FOX	24	25	S	S (≤4)		
4	VER.	7142-0046	AT							
				API2	10	10	R	S (≤2)	Levures	Antibiogramme non réalisé
				AMC	28	30	S	S (≤2)		
				PTZ	30	30	S	S (≤4)		
				CZD	30	30	S	S (≤1)		
				FEP	30	30	S	non testé		
				MEM	30	30	S	S		
				FOX	30	30	S	S (≤4)		

							<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	<i>P. rettgeri</i> (10 ⁴)			
				5	CHA.	7156-1885	AT	API2	7	7	R	
				AMC	7	7	R		S (4)	R (>16)		
				PTZ	7	7	R	S (≤4)	S (≤4)	S (≤4)		
				CZD	9	7	R	S (2)	S (≤1)	S (≤1)		
				FEP	16	18	R	S (≤1)	non testé	non testé		
				MEM	20	20	I	S (0,5)	S	S		
				FOX	7	7	R	R	S (≤4)	S (8)		
6	LEB.	7176-1386	AT				<i>E. coli</i> (10 ⁷)					
				API2	7	7	R	R (>16)				
				AMC	15	13	R	S (4)				
				PTZ	13	11	R	S (≤4)				
				CZD	27	26	S	S (≤1)				
				FEP	30	30	S	non testé				
				MEM	30	30	S	S				
FOX	30	30	S	S (≤4)								
7	PEL.	7179-0814	AT				<i>E. cloacae</i> (10 ⁵)		<i>S. aureus</i> (10 ⁷)		<i>S. viridans</i> (10 ⁶)	
				API2	7	7	R	R (>16)				
				AMC	7	7	R	R (>16)				
				PTZ	20	20	S	S (≤4)				
				CZD	14	20	R	S (≤1)				
				FEP	30	30	S	non testé				
				MEM	30	30	S	S				
FOX	7	7	R	R (>32)		S						

API 2 : Ampicilline, AMC : Amoxicilline – Acide clavulanique, PTZ : Piperacilline – Tazobactam, CZD : Ceftazidime, FEP : Céfépime, MEM : Méropénème

FOX : Cefoxitine

L'illustration suivante permet de récapituler la totalité des résultats obtenus (Figure 21).

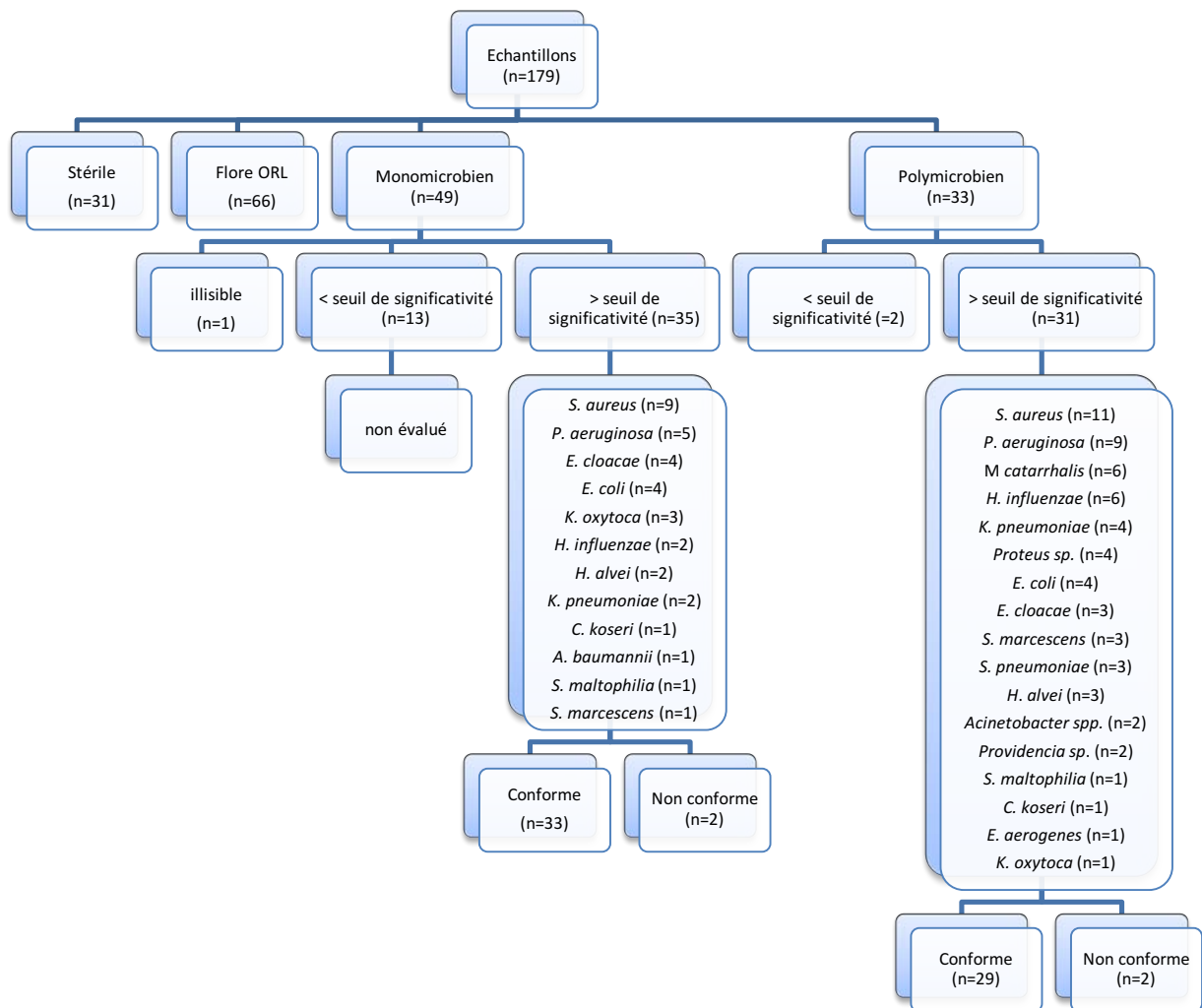
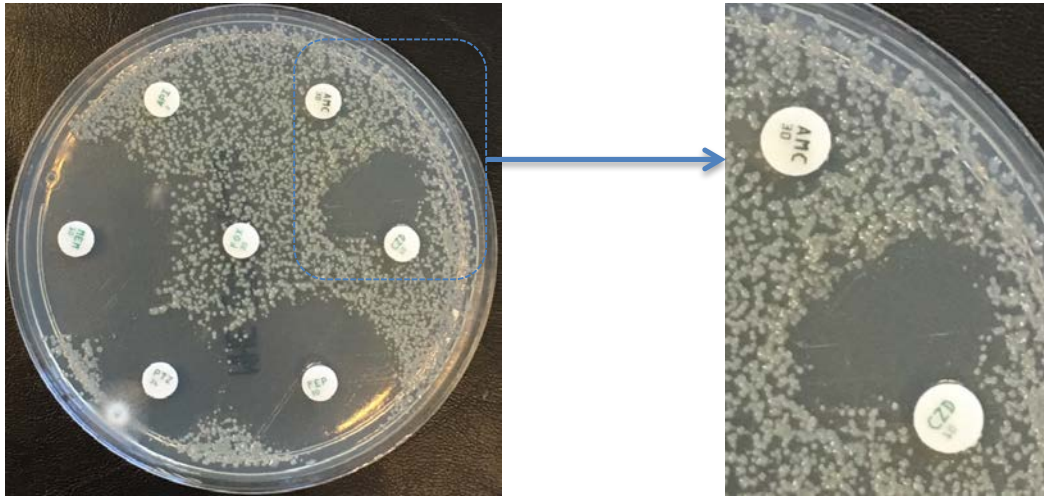
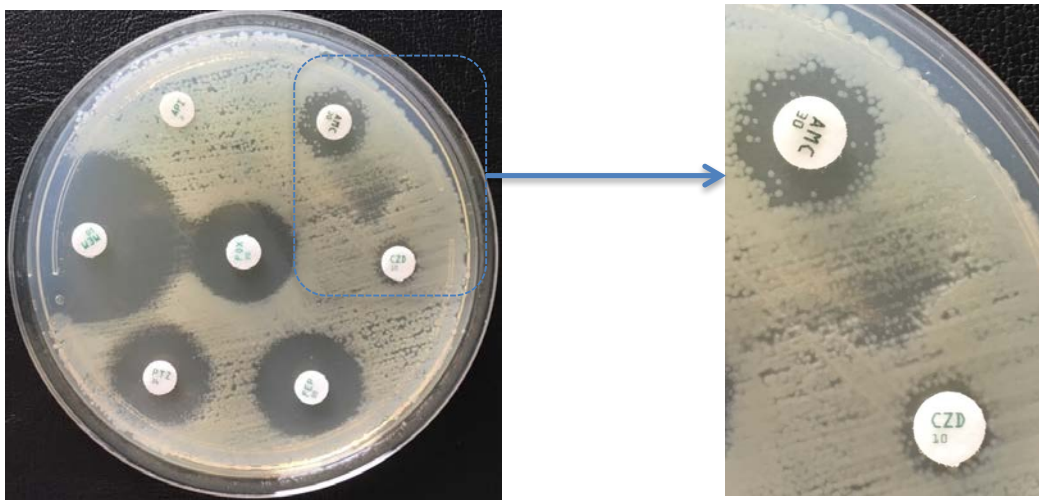


Figure 21 : Représentation schématique des principaux résultats de l'étude.

Parmi les 179 antibiogrammes directs testés, quatre ont permis de mettre en évidence la présence de bactéries porteuses de BLSE. En effet, nous pouvons observer une image de synergie entre le disque de ceftazidime et celui de l'amoxicilline/acide clavulanique (Figure 22). Aucune BLSE n'a été omise par la technique d'antibiogramme direct.



A : aspiration trachéale retrouvant *E. cloacae* producteur de BLSE (n°MOLIS : 7173-3702)



B : aspiration trachéale retrouvant *S. marcescens* productrice de BLSE (n°MOLIS : 7205-4304)

Figure 22 : Image de synergie observée sur deux antibiogrammes directs réalisés à partir d'aspirations trachéales.

4. Discussion

Nous avons pu ainsi montrer que la réalisation des antibiogrammes directs sur les prélèvements respiratoires permet :

1) une orientation rapide concernant la sensibilité des bactéries aux antibiotiques dès 24h de culture, avec des résultats interprétables y compris pour les prélèvements polymicrobiens. Cela permettrait l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste avec un gain de 24h à 48h par rapport aux antibiogrammes réalisés en routine au laboratoire. Nous avons pu mettre en évidence une concordance globale de 93,9% entre la technique d'antibiogramme direct et la technique utilisée en routine. Par ailleurs, après analyse des discordances observées, nous

avons montré que ces dernières n'étaient pas considérées comme critiques puisqu'elles n'aboutissaient pas à la mise en place d'un traitement empirique inadapté.

2) L'autre avantage des antibiogrammes directs est qu'ils permettent une étude de la population bactérienne dans sa totalité, nous évitant ainsi de manquer un mutant bactérien minoritaire plus résistant, ce qui n'est pas toujours le cas avec les antibiogrammes standards.

3) De plus, l'utilisation de ce type d'antibiogramme fournirait dès 24h la sensibilité des bactéries au céfépime ce qui serait particulièrement intéressant dans le cas des Entérobactéries du groupe III. En effet, l'antibiogramme en milieu liquide réalisé en routine (VITEK[®]2) pour les Entérobactéries ne teste pas la sensibilité au céfépime. Cette dernière est testée secondairement et le résultat n'est donc fourni aux cliniciens qu'après un délai de 72h.

4) A cela, il faut ajouter les très bonnes performances des antibiogrammes directs concernant la détection des bactéries productrices de BLSE, identiques à la méthode standard, mais demandent à être confirmées sur un nombre plus important de prélèvements. De plus, la détection précoce de la présence de ce mécanisme de résistance est un réel avantage puisque cette information sera obtenue dès 24h de culture. Habituellement, la présence de BLSE est confirmée en routine après 72h par :

- à 24h : identification des bactéries pathogènes
- à 48h : obtention de l'antibiogramme
- puis si suspicion de BLSE au niveau des résultats de l'antibiogramme, réalisation d'une gélose CLOXA dont le but est d'inhiber l'activité de la céphalosporinase et de mettre en évidence une image de synergie. Pour les souches d'*E.coli* et de *K. pneumoniae*, la présence de BLSE peut être rendue dès 48h, en fonction des résultats du VITEK[®]2.
- à 72h : résultats définitifs

La présence de bactérie productrice de BLSE orienterait ainsi les cliniciens qui pourraient adapter l'antibiothérapie dès 24h en y ajoutant un antibiotique actif sur ce type de BMR tel qu'un carbapénème, en tenant compte du contexte clinico-biologique du patient.

La sensibilité de *S. pneumoniae* aux β lactamines ne pourra pas être obtenue par cette technique d'antibiogramme direct. En effet, le CA-SFM recommande l'utilisation d'un disque d'oxacilline pour mettre en évidence une sensibilité diminuée aux pénicillines, disque non présent dans notre batterie d'antibiotiques testés. Néanmoins, ce type de résistance acquise ne fait pas partie des principales préoccupations dans la prise en charge des PAVM en

Réanimation. En effet, l'antibiothérapie probabiliste des PAVM précoces, infections dans lesquelles *S. pneumoniae* sera le plus souvent rencontré, repose sur l'utilisation d'Augmentin® (1 à 2g/8h) ou de ceftriaxone (1 à 2g/24h) ce qui permet de couvrir *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline.

On peut noter qu'au cours de notre étude, aucune PAVM monomicrobienne à SARM n'est survenue, ce dernier étant retrouvé à trois reprises associé à *P. aeruginosa* naturellement résistant à la céfoxitine. Nous n'avons donc pas pu évaluer les performances des antibiogrammes directs pour la détection de ce mécanisme de résistance. Néanmoins, grâce à l'utilisation d'un disque de céfoxitine, la détection de la résistance à la méticilline devrait théoriquement être possible par cette méthode, toujours de façon précoce après 24h d'incubation, à condition qu'il ne soit pas associé à d'autres bactéries résistantes à la céfoxitine.

5. Accréditation de la méthode

Le laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse est actuellement accrédité pour l'étude qualitative et quantitative de la sensibilité aux antibiotiques. Parmi ce processus complexe, nous retrouvons les antibiogrammes directs réalisés à partir des flacons d'hémocultures ou des urocultures pédiatriques, sous-processus correspondant à une portée A. La validation de méthode repose sur une analyse bibliographique des publications pertinentes justifiant la réalisation d'antibiogramme en milieu gélosé directement à partir des hémocultures positives et des urines positives à bacilles après un examen microscopique (58–60).

Nous pouvons donc en conclure que les antibiogrammes directs réalisés à partir des prélèvements respiratoires pourraient faire partie d'une extension du processus complexe « étude qualitative et quantitative de la sensibilité aux antibiotiques ».

6. Conclusion

En conclusion, en dépit de l'inoculum qui n'est pas strictement défini (comme recommandé dans le CA-SFM), l'antibiogramme direct à partir des prélèvements respiratoires semble être une méthode simple et pertinente de réalisation d'antibiogramme et de rendu de résultat rapide qui permettrait à la fois de prévenir l'échec thérapeutique de façon plus précoce et de limiter l'emploi d'antibiotiques large spectre.

Les antibiogrammes directs à partir des prélèvements respiratoires permettraient de prédire le résultat des tests de sensibilité aux antibiotiques définitifs et, par conséquent, pourraient être utilisés pour optimiser l'antibiothérapie probabiliste jusqu'à l'obtention des résultats

définitifs. Ils présentent un intérêt particulier pour la mise en évidence précoce des bactéries productrices de BLSE ou pour la détection d'isolats résistants au sein d'une population bactérienne hétérogène.

Une seconde étude à plus large échelle permettrait d'évaluer les performances de cette méthode sur l'ensemble des bactéries résistantes comme le SARM et de confirmer les résultats obtenus au cours de notre étude.

CONCLUSION

La prise en charge des PAVM nécessite une connaissance de l'épidémiologie locale spécifique à chaque service de Réanimation en fonction du caractère précoce ou tardif de leur apparition. A travers notre étude, nous avons mis en évidence que l'épidémiologie bactérienne des PAVM précoces est comparable entre les 3 services de Réanimation étudiés et retrouve une prédominance de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et Entérobactéries du groupe I et II. Concernant les PAVM tardives, les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont les Entérobactéries dont une forte proportion d'Entérobactéries du groupe III, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii* et enfin *S. aureus*. Le nombre de PAVM tardives à *H. influenzae* reste important en Réanimation Neurochirurgicale par rapport aux Réanimations polyvalentes. Nous avons montré que le nombre de PAVM à SARM restait minoritaire puisque, sur notre période d'étude, nous retrouvons uniquement 4 PAVM tardives à SARM dont 3 dans le service de Réanimation de Purpan. Enfin, nous avons pu mettre en évidence un nombre limité de PAVM à Entérobactéries productrices de BLSE puisque nous en avons retrouvé 8 en Réanimation polyvalente de Rangueil et 5 en Réanimation polyvalente de Purpan.

L'étude de la prise en charge thérapeutique des PAVM a montré que l'antibiothérapie des PAVM précoces et tardives mise en place dans le service de Réanimation Neurochirurgicale est conforme aux recommandations françaises et à l'épidémiologie locale. Nous pouvons faire le même constat pour la prise en charge des PAVM tardives dans les services de Réanimation polyvalentes de Rangueil et de Purpan. Néanmoins, nous avons noté que ces deux derniers services utilisaient fréquemment la Tazocilline[®] dans la prise en charge des PAVM précoces. Au vu de l'épidémiologie des PAVM précoces retrouvée dans ces deux services, l'antibiothérapie probabiliste pourrait se limiter à l'utilisation de l'Augmentin[®], ceci bien sûr après avoir pris en compte l'état septique du patient, l'administration antérieure d'antibiotiques et les comorbidités associées. Une évolution est d'ailleurs actuellement en cours, puisqu'une augmentation de l'utilisation d'Augmentin[®] dans les PAVM précoces est observée dans les différents services (augmentation non quantifiée mais observée pour la période de 2016-2017).

Concernant le diagnostic des PAVM, deux stratégies sont employées au CHU de Toulouse avec un suivi bi-hebdomadaire des AT dans le service de Réanimation de Rangueil versus la réalisation de prélèvements respiratoires en présence de signes clinico-biologiques et/ou radiologiques de PAVM dans le service de Réanimation polyvalente de Purpan (cependant, les redondances n'ont pas été évaluées pour ce service, et une étude complémentaire serait à réaliser). Les données de la littérature retrouvaient une concordance imparfaite entre les

résultats bactériologiques des prélèvements systématiques et celui réalisé au moment du diagnostic variant entre 35 et 83% suivant les données rapportées dans la littérature. La supériorité d'une des stratégies concernant l'adéquation de l'antibiothérapie avec le pathogène en cause n'a, à l'heure actuelle, pu être démontré, avec des résultats discordants suivant les études. De plus, il est difficile de transposer ces résultats aux pratiques du CHU de Toulouse au vu des nombreuses limites observées dans les différentes études. On pourrait supposer que la mise en place des antibiogrammes directs sur les prélèvements respiratoires permettrait de résoudre ce problème puisqu'ils guideraient l'antibiothérapie probabiliste dès 24h et ainsi diminueraient l'intérêt de la réalisation d'AT systématiques. Il serait donc intéressant, dans une prochaine étude prospective, d'évaluer à la fois : premièrement l'impact des AT systématiques et deuxièmement l'impact des antibiogrammes directs, sur la morbi-mortalité des patients de Réanimation, sur l'adéquation de l'antibiothérapie mais aussi d'un point de vue écologie (diminution de la pression de sélection) et financier.

Ainsi, nous avons évalué cette méthode simple (ie, antibiogramme direct) qui permettrait un rendu de résultats rapide, dès 24h, et orienterait ainsi les cliniciens dans l'adaptation de l'antibiothérapie afin de prévenir un échec thérapeutique et de réduire la durée de l'utilisation d'antibiotiques large spectre. Nous avons montré que cette technique d'antibiogramme présente une concordance globale de 93,9% par rapport à la technique d'antibiogramme utilisée en routine et permet l'étude de la population bactérienne dans sa totalité évitant ainsi de manquer un mutant résistant minoritaire (comme nous l'avons montré, l'antibiogramme direct est en cela plus performant que la technique classique d'antibiogramme réalisée sur souche). Enfin, cette méthode présente un réel avantage dans la détection de certains mécanismes de résistance tels que la présence de bactéries productrices de BLSE, ce qui permettrait aux cliniciens d'adapter l'antibiothérapie rapidement, dès 24h versus 48h à 72h avec la technique d'antibiogramme classique. Il reste cependant à définir les modalités de réalisation de cet antibiogramme direct, avec les réanimateurs et les infectiologues. En effet :

- au vu du nombre important de prélèvements respiratoires réalisés (en particulier les AT systématiques), il nous est impossible de faire cet antibiogramme direct en systématique sur tous les prélèvements respiratoires ;
- cette technique, même si elle est de réalisation relativement simple, nécessite une formation des techniciens à la réalisation et à la lecture ; et une formation des biologistes à la lecture/interprétation ;
- la mise en place de cette technique nécessite aussi que les cliniciens soient conscients des limites de cette méthode (exposées dans ce travail) et continuent de réévaluer l'antibiothérapie à 48-72h à réception des antibiogrammes sur souche.

Pour confirmer nos résultats, notamment concernant les performances de l'antibiogramme direct sur les prélèvements respiratoires de Réanimation et sa faisabilité au laboratoire, il serait intéressant de l'évaluer en routine au laboratoire sur une plus longue période.

Devant la politique actuelle de juste prescription des antibiotiques, nous avons également étudié le délai de positivité des cultures des prélèvements respiratoires. Nous avons pu conclure que 96,3% des cultures étaient positives dans un délai inférieur ou égal à 48h. Ce constat permettrait, en l'absence de critères clinico-biologiques ou radiologiques de PAVM, d'interrompre l'antibiothérapie probabiliste en cas de culture stérile après 48h d'incubation. Ceci est bien évidemment aussi à discuter avec les réanimateurs et infectiologues.

En conclusion, nous avons montré que le laboratoire de Bactériologie peut participer à l'amélioration du diagnostic des PAVM à plusieurs niveaux. Nous confirmons aussi avec ce travail de thèse, la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire, avec un dialogue cliniciens-microbiologistes, afin d'améliorer la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
2. Jaillette E, Ledoux G, Lawson R, Misset B, Nseir S. Pneumonie acquise sous ventilation mécanique : quoi de neuf en 2016 ? *Réanimation.* 2016;25(S2):83-91.
3. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665-71.
4. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, Jones M, Bandeshe H, Boots R, *et al.* Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):471-7.
5. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. Pneumonies nosocomiales. In: *EPilly-Maladies infectieuses et tropicales.* 25ème édition. 2016. p. 247-9.
6. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):250-6.
7. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2184-93.
8. Girault C. Nosocomial pneumopathies in mechanical ventilation. *Rev Mal Respir.* 2002;19(5 Pt 2):S121-123.
9. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, *et al.* Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J.* 2014;7(8):334-44.
10. Burillo A, Bouza E. Use of rapid diagnostic techniques in ICU patients with infections. *BMC Infect Dis.* 2014;14:593.
11. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2544-51.
12. De Bus L, Saerens L, Gadeyne B, Boelens J, Claeys G, De Waele JJ, *et al.* Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Crit Care.* 2014;18(4):R152.
13. Laupland KB, Church DL, Gregson DB. Validation of a rapid diagnostic strategy for determination of significant bacterial counts in bronchoalveolar lavage samples. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(1):78-81.
14. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA.* 2007;297(14):1583-93.

15. Schurink CAM, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, *et al.* Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):217-24.
16. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, Gillis J, Talmor D, Clardy P, *et al.* When policy gets it right: variability in u.s. Hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med.* 2014;42(3):497-503.
17. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2010;51(S1):S131-5.
18. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-111.
19. Fagon J-Y. Diagnostic des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. *Réanimation.* 2006;15(1):36-42.
20. Botterel F, Lachaud L, Pozzetto B, Toro A, Wallet F. Infections broncho-pulmonaires (hors tuberculose et mucoviscidose). In: *Référentiel en microbiologie médicale.* 5^e éd. 2015. p. 186.
21. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet J-L, Kassis N, Dombret MC, *et al.* Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):41-6.
22. Kalanuria A, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2):208.
23. Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, Roquilly A, Rondeau N, Lepelletier D, *et al.* Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(5):823-30.
24. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, *et al.* Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(1):32-7.
25. Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Moncriol A, Contargyris C, *et al.* Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care.* 2017; p1-12.
26. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest.* 1997;112(4):1050-4.

27. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
28. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122(1):262-8.
29. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, *et al.* Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27(1):158-64.
30. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2009 [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <http://sfar.org/les-pneumopathies-acquises-sous-ventilation-mecanique/>
31. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal J-M, Gainnier M, Sainty J-M, *et al.* Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005;127(2):589-97.
32. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault P-F, *et al.* Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):101-7.
33. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, *et al.* Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):188-98.
34. Cendrero JAC, Solé-Violán J, Benítez AB, Catalán JN, Fernández JA, Santana PS, *et al.* Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 1999;116(2):462-70.
35. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, *et al.* Is a Strategy Based on Routine Endotracheal Cultures the Best Way to Prescribe Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia? *Chest.* 2013;144(1):63-71.
36. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M-L, Combaux D, Dombret M-C, *et al.* Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9.
37. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1711-25.
38. Douglas IS, Price CS, Overdier KH, Wolken RF, Metzger SW, Hance KR, *et al.* Rapid automated microscopy for microbiological surveillance of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(5):566-73.

39. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):551-61.
40. Albert M, Friedrich JO, Adhikari NKJ, Day AG, Verdant C, Heyland DK, *et al*. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *J Crit Care*. 2008;23(1):74-81.
41. Rello J, Chastre J, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for management of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2011;26(1):3-10.
42. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, *et al*. Lung Ultrasound for Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2016;149(4):969-80.
43. Fartoukh M, Voiriot G, Messika J. Pneumopathies liées aux soins: un concept qui doit évoluer. *Lett Infect*. 2014;29(6):217-24.
44. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, *et al*. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1133-9.
45. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(2):355-62.
46. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2003;29(12):2170-3.
47. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004267.pub4>
48. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122(6):2183-96.
49. Mathevon T, Souweine B, Traoré O, Aublet B, Caillaud D. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(11):831-5.
50. Le Dorze M, Gault N, Foucrier A, Ruppé E, Mourvillier B, Woerther PL, *et al*. Performance and impact of a rapid method combining mass spectrometry and direct antimicrobial susceptibility testing on treatment adequacy of patients with ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):468.e1-6.
51. Cercenado E, Cercenado S, Marín M, Rico M-V, Vicente T, Bouza E. Evaluation of direct E-test on lower respiratory tract samples: a rapid and accurate procedure for

- antimicrobial susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(2):211-6.
52. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sánchez-Carrillo C, *et al*. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):382-7.
53. Kontopidou F, Galani I, Panagea T, Antoniadou A, Souli M, Paramythiotou E, *et al*. Comparison of direct antimicrobial susceptibility testing methods for rapid analysis of bronchial secretion samples in ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):130-4.
54. Boyer A, Medrano J, Mzali F, Balick-Weber C-C, Bessède E, Picard W, *et al*. Direct testing of bronchoalveolar lavages from ventilator-associated pneumonia patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):107-10.
55. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie-Recommandations 2016 V.1.0. 2016.
56. Winstanley C, O'Brien S, Brockhurst MA. *Pseudomonas aeruginosa* Evolutionary Adaptation and Diversification in Cystic Fibrosis Chronic Lung Infections. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):327-37.
57. Foweraker JE, Laughton CR, Brown DFJ, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):921-7.
58. Stokkou S, Geginat G, Schlüter D, Tammer I. Direct disk diffusion test using European Clinical Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints provides reliable results compared with the standard method. *Eur J Microbiol Immunol*. 2015;5(1):103-11.
59. Breteler KBK, Rentenaar RJ, Verkaart G, Sturm PDJ. Performance and clinical significance of direct antimicrobial susceptibility testing on urine from hospitalized patients. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):771-6.
60. Sundqvist M, Olafsson J, Matuschek E. EUCAST breakpoints can be used to interpret direct susceptibility testing of Enterobacteriaceae from urine samples. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2015;123(2):152-5.

ANNEXE

Annexe I : Avis du Comité d'éthique de la recherche du CHU de Toulouse



COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE

Toulouse,

Le 16/11/2016

A l'attention de

Dr Rémi MENUT, Dr Marion GRARE, Pr Olivier FOURCADE,

Le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse a examiné le projet d'étude rétrospective (n°11-0916) – «*Epidémiologie bactérienne des pneumonies acquises sous ventilation mécanique en réanimation au CHU de Toulouse : vers une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie par l'étude des délais de positivité des cultures microbiologiques.*» que vous lui avez soumis en tant qu'investigateur.

Après examen du dossier, le comité émet **un avis favorable** à la mise en œuvre de cette recherche.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Dr Ségolène CLAEYSSSENS

PH au Centre Régional d'Hémophilie - URM PURPAN

Présidente du Comité d'Ethique de la Recherche

CHU de Toulouse

Tel direct : 05 61 77 68 26

Secrétariat : 05 61 77 68 03

Mail : claeyssehs.s@chu-toulouse.fr

Annexe II : Tableau détaillé des résultats des antibiogrammes directs

(BGN : Bacille à Gram négatif, ATBg : antibiogramme)

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7134-1540	AT				<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)	<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	
		API2	7	7	R	R (16)	
		AMC	10	10	R	R (>16)	
		PTZ	22	20	S	S (≤1)	
		CZD	22	22	S (BGN)	S (≤4)	
		FEP	32	30	R	non testé	
		MEM	40	38	S	S (≤0,5)	
FOX	7	7	R	R	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7134-1537	AT				<i>S. aureus</i> (10 ³)	
		API2	Rares colonies			
		AMC				
		PTZ				
		CZD				
		FEP				
		MEM				
FOX		S				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7135-0105	AT				Levures	Flore ORL
		levures	levures			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7135-0856	AT				Levures	Flore ORL
		levures	levures			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7135-1850	AT				Levures	Flore ORL
		levures	levures			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7134-1628	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁷)	
		API2	12	11		
		AMC	26	24		
		PTZ	18	16		
		CZD	24	18		
		FEP	26	22		
		MEM	40	40		
FOX	30	25	S	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7135-1856	AT				
		stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7135-1855	AT				
		Levures			Levures

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7135-1917	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	
		API2	7	7	R	
		AMC	7	7	R	
		PTZ	12	15	R	R (> 64)
		CZD	11	13	R	R (16)
FEP	20	19	S	S (8)		

		MEM	7	7	R	I (8)
		FOX	7	7	R	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-1922	AT		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁶)
		API2	17	16		
		AMC	28	27		
		PTZ	21	20		
		CZD	14	18		
		FEP	28	27		
		MEM	30	30		
	FOX	30	30	S	S	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-1895	AT		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁷)
		API2	30	30		
		AMC	30	30		
		PTZ	30	30		
		CZD	18	20		
		FEP	30	25		
		MEM	30	30		
	FOX	30	30	S	S	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-1894	AT		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁵)
		API2	Rares colonies	12		
		AMC		30		
		PTZ		24		
		CZD		24		
		FEP		32		
		MEM		30		
	FOX	30		S	S	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-1970	AT		MH	MH-F		flore ORL
			pousse insuffisante			absence ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-3167	AT		MH	MH-F		
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7136-0056	AT		MH	MH-F		
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-5134	FAB		MH	MH-F		flore ORL
			Pousse insuffisante			absence ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7135-4604	AT		MH	MH-F		<i>E. coli</i> (10 ⁶)	<i>M. catarrhalis</i> (>10 ⁷)	Flore ORL
		API2	7	7	R	S (≤ 2)	R (test céfinase +)	absence ATBg
		AMC	19	25	S	S (≤ 2)	S (33)	
		PTZ	30	30	S	S (≤ 4)		
		CZD	30	30	S	S (≤ 1)		
		FEP	30	30	S	non testé		
		MEM	30	30	S	S		
	FOX	7	7	R	S (≤ 4)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7135-5399	AT	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7135-4657	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	Flore ORL	
		API2	7	7	R		absence ATBg
		AMC	7	7	R		
		PTZ	14	14	R	R (>64)	
		CZD	16	16	S	R (>16)	
		FEP	20	20	S	R (16)	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	7	7	R				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)		
		MH	MH-F					
7135-4658	AT				<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>M. catarrhalis</i> (10 ⁷)		
		API2		13	R	S	R	
		AMC		30	S	S	S	
		PTZ	Rares colonies	30				
		CZD		30				
		FEP		30				
		MEM		30				
FOX	24							

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7135-5022	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	
		API2	7	7	R		
		AMC	7	7	R		
		PTZ	21	20	S	S (8)	
		CZD	17 BGN:25	19 BGN:26	R (BGN:S)	S (4)	
		FEP	27	30	S	S (2)	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	7	7	R		S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7135-5102	AT				<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	levures
		API2	7	7	R	R (>64)	R (>64)
		AMC	14	13	R	R (>64)	R (>64)
		PTZ	7	7	R	R (>64)	R (64)
		CZD	7	7	R	R (>32)	S
		FEP	26	28	S	S	non testé
		MEM	30	30	S	S	S
FOX	7	7	R	R (32)	S (≤4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-0134	AT	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7136-0057	AT				<i>E. aerogenes</i> (10 ⁴)	
		API2	Rares colonies + levures	Rares colonies + levures		R (16)
		AMC				R (>16)
		PTZ				S (≤4)
		CZD				S (≤1)
		FEP				non testé
		MEM				S
FOX			R (>32)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7136-5122	AT				<i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁷)	flore ORL
		API2	7	7	R	
		AMC	7	7	R	
		PTZ	7	7	R	R (>64)
		CZD	7	7	R	R (>32)
		FEP	12	12	R	R (32)
		MEM	24	30	S	S (0,5)
FOX	7	7	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7136-5455	AT				<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (16)
		AMC	24	22	S	S (≤2)
		PTZ	24	24	S	S (≤4)
		CZD	30	27	S	S (≤1)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
FOX	20	14	S	S (≤4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7137-0977	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	Flore ORL
		API2	7	7	R	
		AMC	7	7	R	
		PTZ	19	18	S	S (8)
		CZD	25	24	S	S (≤1)
		FEP	26	26	S	S (≤1)
		MEM	26	26	S	S (≤0,2)
FOX	7	7	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7137-4593	AT				<i>K. oxytoca</i> (10 ⁷)	
		API2	7	7	R	R (>64)
		AMC	16	15	R	R (16)
		PTZ	7	7	R	R (>64)
		CZD	30	30	S	S (<1)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
FOX	30	30	S	S (<4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-3374	FAB				Flore ORL
		API2		7	
		AMC		30	
		PTZ		28	
		CZD	Rares colonies	7	
		FEP		30	
		MEM		30	
FOX		7			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-2826	FAB				Flore ORL
		API2		30	
		AMC		30	
		PTZ		30	
		CZD	Rares colonies	30	
		FEP		30	
		MEM		30	
FOX		30			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-1593	AT	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-0978	AT	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7137-2143	FAB	MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁴)	flore ORL
		API2	12	13	R	R (peni G R)	S
		AMC	25	26	S		S
		PTZ	18	17			
		CZD	14	18			
		FEP	26	24			
		MEM	30	30			
FOX	30	30	S	S		Absence d'ATBg	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7137-2141	AT	MH	MH-F		<i>K. oxytoca</i> (10 ⁷)	
		API2	7	7	R	R (16)
		AMC	15	16	R	S (≤2)
		PTZ	7	7	R	S (≤4)
		CZD	27	26	S	S (≤1)
		FEP	29	27	S	non testé
		MEM	28	30	S	S
FOX	24	25	S	S (≤4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7137-0750	AT	MH	MH-F		Flore ORL	
		API2		20		Absence d'ATBg
		AMC		30		
		PTZ		24		
		CZD		26		
		FEP		30		
		MEM		30		
FOX		15				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7137-3094	LBA	MH	MH-F		Flore ORL
		API2	Rares colonies		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7136-5143	AT	MH	MH-F		
		stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7137-0190	AT	MH	MH-F		Flore ORL	
		API2		14		Absence d'ATBg
		AMC		28		
		PTZ		22		
		CZD		24		
		FEP		30		
		MEM		30		
FOX		12				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7136-5465	FAB	MH	MH-F		<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	Levures
		API2	7	7	R	R (>16)	R (>16)
		AMC	14	15	R	R (4)	R (>16)
		PTZ	7	7	R	R (64)	R (>64)
		CZD	14	7	R	S (≤1)	R (>32)
		FEP	30	30	S	non testé	S (34mm)
		MEM	30	30	S	S	S
FOX	7	7	R	S (≤4)	R (32)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		Flore ORL	Levures
7137-267	AT	Rares colonies			Absence d'ATBg	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F		<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	<i>M. catarrhalis</i> (10 ⁷)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	
7137-4255	AT	API2	7	7	R	R (>16)	R	R (>16)
		AMC	20	20	S	S (≤2)	S (26)	S (8)
		PTZ	22	24	S	S (≤4)		S (≤4)
		CZD	30	30	S	S (≤1)		S (≤1)
		FEP	30	30	S	non testé		non testé
		MEM	30	30	S	S		S
		FOX	30	30	S	S (≤4)		S (≤4)

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		Flore ORL	Levures	<i>S. aureus</i> (10 ³)
7138-0093	AT	API2	Rares colonies	Rares colonies	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC					
		PTZ					
		CZD					
		FEP					
		MEM					
		FOX					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		Flore ORL
7137-3988	AT	API2	7	7	Absence d'ATBg
		AMC	28	20	
		PTZ	7	7	
		CZD	7	7	
		FEP	illisible	7	
		MEM	illisible	7	
		FOX	7	7	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		levures
7138-5004	FAB	rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		Flore ORL
7138-5176	FAB	API2	rares colonies	rares colonies	Absence d'ATBg
		AMC			
		PTZ			
		CZD			
		FEP			
		MEM			
		FOX			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		<i>E. coli</i> (10 ⁷)
7139-0637	FAB	API2	rares BGN	rares BGN	R (>16)
		AMC			R (16)
		PTZ			S (≤4)
		CZD			S (≤1)
		FEP			non testé
		MEM			S
		FOX			S (8)

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		stérile
7139-0639	AT	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7138-5168	AT				
		stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7138-5375	AT				Flore ORL
		API2	Rares colonies	7	Absence d'ATBg
		AMC		20	
		PTZ		17	
		CZD		7	
		FEP		18	
		MEM		24	
		FOX		7	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7138-5883	AT				Flore ORL
		Rares colonies			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7138-5007	AT				
		Rares levures			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7139-3247	FAB				Flore ORL
		stérile	rares colonies		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7139-2690	FAB				Flore ORL
		stérile	rares colonies		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7139-3262	LBA				<i>Acinetobacter sp</i> (10 ⁴)
		API2	Rares colonies	Rares colonies	
		AMC			
		PTZ			
		CZD			
		FEP			
		MEM			
		FOX			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7139-2052	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁷)
		API2	7	14	
		AMC	26	24	
		PTZ	21	19	
		CZD	21	21	
		FEP	30	30	
		MEM	30	30	
		FOX	30	30	S

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7141-1209	FAB				Flore ORL	Levures
		API2	Rares colonies	15	Absence d'ATBg	
		AMC		30		
		PTZ		26		
		CZD		20		
		FEP		30		
		MEM		30		
		FOX		14		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7141-1395	AT				Flore ORL
		API2	13	12	Absence d'ATBg
		AMC	30	27	
		PTZ	28	24	
		CZD	13	16	
		FEP	22	22	
		MEM	22	18	
FOX	20	22			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7141-1234	AT				<i>P. mirabilis</i> (10 ²)	Flore ORL
		API2	22	20	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC	30	30		
		PTZ	30	30		
		CZD	14	16		
		FEP	30	30		
		MEM	30	30		
FOX	30	30				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7141-1207	AT				Levures
		rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7141-1267	AT				
		Rares levures			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7141-1595	AT				<i>H. alvei</i> (10 ⁴)	<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (8)	Absence d'ATBg
		AMC	14	15	R	R (11)	
		PTZ	30	30	S	S (25)	
		CZD	30	30	S	S (26)	
		FEP	30	30	S	S (36)	
		MEM	30	30	S	S (32)	
FOX	30	30	S	S (23)	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7141-1239	AT				<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)	Flore ORL	
		API2	7	7	R	R (16)	Absence d'ATBg
		AMC	27	26	S	S (8)	
		PTZ	24	24	S	S (8)	
		CZD	30	30	S	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	Non testé	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	26	7 (flore)	S	S			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7141-1566	AT				Levures
		levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7142-0045	AT				<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁴)	<i>M. catarrhalis</i> (10 ⁶)	
		API2		14	R	S	R
		AMC		30	S	S	S (22)
		PTZ		30			
		CZD		30			
		FEP		30			
		MEM		30			
FOX		30					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7142-1442	AT				Flore ORL
		API2	Rares colonies	7	Absence d'ATBg
		AMC		14	
		PTZ		22	
		CZD		16	
		FEP		24	
		MEM		30	
FOX	7				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7142-0735	AT				<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁴)	
		API2	7	7	R	R (16)
		AMC	30	30	S	S (≤2)
		PTZ	30	30	S	S (≤4)
		CZD	30	30	S	S (≤1)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
FOX	30	30	S	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7142-0046	AT				<i>E. coli</i> (10 ⁵)	Levures	
		API2	10	10	R	S (≤2)	
		AMC	28	30	S	S (≤2)	
		PTZ	30	30	S	S (≤4)	
		CZD	30	30	S	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	30	30	S	S (≤4)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7142-0147	AT				<i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	Flore ORL	
		API2	stérile	20	S	S (26)	Absence d'ATBg
		AMC		24	S	S (23)	
		PTZ		30			
		CZD		30			
		FEP		30			
		MEM		30			
FOX	22						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7142-3895	AT				levures
		stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7142-0729	AT				<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)	
		API2	7	7	R	R (>16)
		AMC	7	9	R	R (>16)
		PTZ	17	16	R	R (>64)
		CZD	7	7	R	R (>32)
		FEP	23	21	I	I (22mm)
		MEM	30	30	S	ERT S (0,25)
FOX	7	7	R	R (>32)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7142-1930	AT				levures	Flore ORL
		stérile				Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7142-1109	FAB				levures
		rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>E. aerogenes</i> (10 ²)
7142-0019	AT					Absence d'ATBg
		API2	rares colonies BGN	stérile		
		AMC				
		PTZ				
		CZD				
		FEP				
MEM						
		FOX				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7142-3314	AT					
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7142-4034	AT					
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7142-3070	FAB					flore ORL
		API2	stérile		7	Absence d'ATBg
		AMC			17	
		PTZ			18	
		CZD			7	
		FEP			20	
		MEM			20	
					7	
FOX						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7143-5045	FAB					
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7144-0130	AT					
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>P. mirabilis</i> (10 ⁷)	Flore ORL
7143-4698	AT						Absence d'ATBg
		API2	illisible (nappe)	illisible (nappe)		R (>16)	
		AMC			R (>16)		
		PTZ			R (64)		
		CZD			S (≤1)		
		FEP			R (8)		
		MEM			non testé		
FOX	R (8)						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>P. mirabilis</i> (10 ³)	Levures
7144-0085	AT						Absence d'ATBg
		API2	Rares colonies	Rares colonies			
		AMC					
		PTZ					
		CZD					
		FEP					
		MEM					
FOX							

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>H. influenzae</i> (10 ¹)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ¹)
7143-4658	AT						
		API2	16	16	S	S	S
		AMC	27	25	S	S	S
		PTZ	20	19			

		CZD	20	20			
		FEP	30	28			
		MEM	30	28			
		FOX	30	22			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>E. coli</i> (10 ³)	Flore ORL
7152-2129	FAB		Rares BGN	Rares BGN		Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		API2					
		AMC					
		PTZ					
		CZD					
		FEP					
		MEM					
FOX							

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>E. cloacae</i> (10 ⁴)
7152-2490	FAB		Rares BGN	Rares BGN		Absence d'ATBg
		API2				
		AMC				
		PTZ				
		CZD				
		FEP				
		MEM				
FOX						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	ATB labo/germe (CMI)
			MH	MH-F		levures	Flore ORL
7152-1113	AT						
			pousse insuffisante				Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	ATB labo/germe (CMI)
			MH	MH-F		<i>P. vulagris</i> (10 ⁵)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	Flore ORL
7152-0106	AT							Absence d'ATBg
		API2	7	7	R	R (>16)	S (1)	
		AMC	23	23	S	S (≤4)	S (0,75)	
		PTZ	22	20	S	S (≤4)		
		CZD	30	16	S	S (≤1)		
		FEP	30	17	S			
		MEM	30	22	S	S		
FOX	28	7 (str alpha)	S	S (≤4)				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)
			MH	MH-F		<i>H. alvei</i> (10 ⁵)
7152-0612	AT					
		API2	7	7	R	R (7)
		AMC	12	15	R	R (11)
		PTZ	24	24	S	S (30)
		CZD	30	30	S	S (30)
		FEP	30	30	S	S (30)
		MEM	30	30	S	S (30)
FOX	30	30	S	S (30)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7151-4484	AT					
			stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>E. cloacae</i> (10 ⁷)
7157-0323	AT					
		API2	7	7	R	R (>16)
		AMC	10	7	R	R (>16)
		PTZ	17	16	R	R (>64)
		CZD	7	7	R	R (>32)
		FEP	26	23	S	S (28 mm)
		MEM	30	30	S	S
FOX	7	7	R	R (>32)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)
		MH	MH-F		
7156-1982	AT				levures
		API2	levures		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7156-2210	AT				<i>C. koseri</i> (10 ⁵)	Flore ORL	levures
		API2		R	R (6)	Absence d'ATBg	
		AMC		S	S (28)		
		PTZ		S	I (17)		
		CZD	lecture difficile, polymicrobien, levures ++	S	S (27)		
		FEP		S	S (34)		
		MEM		S	S (39)		
FOX		S	I (16)				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7157-1947	AT				Flore ORL
		API2	7	7	Absence d'ATBg
		AMC	30	30	
		PTZ	30	30	
		CZD	7	7	
		FEP	30	30	
		MEM	16	7	
FOX	18	?			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7157-1921	AT				levures
			pousse insuffisante		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7156-1885	AT				<i>P. mirabilis</i> (10 ³)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	<i>P. rettgeri</i> (10 ⁴)	
		API2	7	7	R	R (>16)		R (16)
		AMC	7	7	R	S (4)		R (>16)
		PTZ	7	7	R	S (≤4)	S (≤4)	S (≤4)
		CZD	9	7	R	S (≤1)	S (2)	S (≤1)
		FEP	16	18	R	non testé	S (≤1)	non testé
		MEM	20	20	I	S	S	S
FOX	7	7	R	S		S (8)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7157-2314	AT				<i>E. coli</i> (10 ⁴)	Flore ORL	
		API2	15	14	S	S (≤2)	
		AMC	30	30	S	S (≤2)	
		PTZ	30	30	S	S (≤4)	
		CZD	30	30	S	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	30	30	S	S (≤4)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7157-0318	AT				<i>H. alvei</i> (10 ³)
		API2			Absence d'ATBg
		AMC			
		PTZ			
		CZD	Rares colonies	Rares colonies	
		FEP			
MEM					
FOX					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
					Flore ORL
		API2	stérile	12	Absence d'ATBg
		AMC		30	

7156-1651	AT	PTZ	30	
		CZD	16	
		FEP	30	
		MEM	30	
		FOX	7	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7156-1883	AT		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁶)
		API2	30	30		
		AMC	30	30		
		PTZ	20	20		
		CZD	30	30		
		FEP	30	30		
		MEM	30	30		
		FOX	30	30	S	S

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7157-1941	AT		MH	MH-F		<i>H. influenzae</i> (10 ⁵)	Flore ORL
		API2	Rares colonies	30	S	S	Absence d'ATBg
		AMC		30	S	S	
		PTZ		30			
		CZD		30			
		FEP		30			
		MEM		30			
		FOX		30			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7156-1995	AT		MH	MH-F		Levures	<i>S. aureus</i> (10 ³)
		API2	Rares colonies	Rares colonies			Absence d'ATBg
		AMC					
		PTZ					
		CZD					
		FEP					
		MEM					
		FOX					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7157-1945	AT		MH	MH-F		<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)	<i>A. guillouiae</i> (10 ⁶)
		API2	7	7	R	R (>16)	
		AMC	7	7	R	R (>16)	
		PTZ	23	24	S	S (8)	S (23)
		CZD	12	11	R	R (>32)	S (20)
		FEP	27	25	S	S (32mm)	S (27)
		MEM	23	23	S	S	S (25)
		FOX	7	7	R	R (>32)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7157-0311	AT		MH	MH-F		
		API2	stérile			stérile

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7156-2209	AT		MH	MH-F		<i>C. koseri</i> (10 ⁵)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg
		AMC	30	25	S	S (≤2)	
		PTZ	30	30	S	S (≤1)	
		CZD	30	30	S	S (≤4)	
		FEP	30	24	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
		FOX	30	30	S	S (≤4)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		<i>H. alvei</i> (10 ³)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (16)	Absence d'ATBg
		AMC	10	13	R	R (>16)	

7151-4593	AT	PTZ	30	30	S	S
		CZD	30	30	S	S (≤ 4)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
		FOX	30	30	S	S (≤ 4)

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7152-2146	AT		MH	MH-F		<i>C. koseri</i> (10^5)	<i>H. influenzae</i> (10^5)	<i>S. aureus</i> (10^6)
		API2	7	7	R	R (>16)	R	
		AMC	30	30	S	S (≤ 2)	S	
		PTZ	30	30	S	S (≤ 1)		
		CZD	30	24	S	S (≤ 4)		
		FEP	30	30	S	non testé		
		MEM	30	30	S	S		
FOX	30	30	S	S (≤ 4)		S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7156-2202	AT	MH	MH-F		levures

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7157-1942	AT	MH	MH-F		levures
		API2			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)		
7176-1423	AT		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10^6)	<i>S. aureus</i> variant petites colonies (10^6)	
		API2	rares colonies					
		AMC						
		PTZ						
		CZD						
		FEP						
		MEM						
FOX		30			S	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)		
7177-2047	AT		MH	MH-F		levures	Champignon	
		API2	rares colonies BGN + levures	rares colonies BGN + levures				
		AMC						
		PTZ						
		CZD						
		FEP						
		MEM						
FOX								

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
7176-1386	AT		MH	MH-F		<i>E. coli</i> (10^7)
		API2	7	7	R	R (>16)
		AMC	15	13	R	S (4)
		PTZ	13	11	R	S (≤ 4)
		CZD	27	26	S	S (≤ 1)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
FOX	30	30	R	S (≤ 4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
7177-0053	AT		MH	MH-F		Flore ORL
		API2	7	7		Absence d'ATBg
		AMC	9	11		
		PTZ	30	30		
		CZD	30	30		
		FEP	30	30		
		MEM	30	30		
FOX	7	7				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7177-2041	AT				levures
		rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7176-1190	AT				<i>A. baumannii</i> (10 ²)	
		API2	7	7	R	
		AMC	16	16	R	
		PTZ	30	30	S	S (8)
		CZD	30	30	S	S (4)
		FEP	30	30	S	
		MEM	30	30	S	
FOX	10	20	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7177-2023	AT				levures	Flore ORL
		API2				Absence d'ATBg
		AMC				
		PTZ				
		CZD	levures	illisible: levures flore		
		FEP				
		MEM				
FOX						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7177-2021	AT				Levures	<i>E. cloacae</i> (10 ³)	<i>S. maltophilia</i> (10 ³)
		API2				Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC					
		PTZ					
		CZD	rares colonies	rares colonies			
		FEP					
		MEM					
FOX							

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7177-2046	AT				stérile
		stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7177-2050	AT				levures
		rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7177-2076	AT				levures	<i>S. maltophilia</i> (10 ³)
		API2	7			
		AMC	13			
		PTZ	24			
		CZD	19		/	
		FEP	23			
		MEM	7		R	
FOX	7				R (6)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7177-2338	AT				<i>P. mirabilis</i> (10 ⁷)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (>16)	
		AMC	7	7	R	S (4)	
		PTZ	17	19	R	S (≤4)	R (32)
		CZD	22	18	S	S (≤1)	S (2)
		FEP	21	22	S	non testé	S (8)
		MEM	28	16	S	S	S (0,5)
FOX	7	7	R	S (≤4)		Absence d'ATBg	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F			
7177-3569	FAB					Flore ORL	<i>S. constellatus</i> (10 ⁶)
		API2	rares colonies	rares colonies		Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC					
		PTZ					
		CZD					
		FEP					
		MEM					
FOX							

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7177-3276	FAB					Flore ORL
		API2	stérile	18		Absence d'ATBg
		AMC		30		
		PTZ		28		
		CZD		30		
		FEP		30		
		MEM		30		
		FOX		30		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7177-3237	AT					Flore ORL
			rares colonies			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F			
7177-3222	FAB					<i>K. oxytoca</i> (10 ³)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg
		AMC	30	30	S	S (≤2)	
		PTZ	30	30	S	S (≤4)	
		CZD	30	30	S	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
		FOX	30	30	S	S (≤4)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7177-5322	AT					stérile
		API2	stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7177-5041	LBA					Flore ORL
		API2	20	20		Absence d'ATBg
		AMC	30	30		
		PTZ	30	30		
		CZD	7	7		
		FEP	20	20		
		MEM	20	20		
		FOX	7	7		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7178-3314	LBA					stérile
			stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F		
7178-3314	FAB					stérile
			stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
			MH	MH-F				
7177-5367	AT					<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ²)	Flore ORL
		API2	rares colonies	rares colonies		Absence d'ATBg	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC						
		PTZ						
		CZD						

		FEP					
		MEM					
		FOX					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7178-3509	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	<i>P. stuartii</i> (10 ⁵)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)
		API2	7	7	R	R (16)	R (16)
		AMC	7	7	R	R (>16)	S (≤2)
		PTZ	30	30	S	S (≤4)	S (≤4)
		CZD	30	30	S	S (≤1)	S (≤1)
		FEP	30	30	S	non testé	non testé
		MEM	30	30	S	S	S
FOX	30	30	S	S	S (≤4)	S (≤4)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7178-4197	FAB				Flore ORL	levures
				levures + flore	Absence d'ATBg	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7179-0073	AT				stérile
				stérile	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7179-0814	AT				<i>E. cloacae</i> (10 ⁵)	<i>S. aureus</i> (10 ⁷)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg
		AMC	7	7	R	R (>16)	
		PTZ	20	20	S	S (≤4)	
		CZD	14	20	R	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	7	7	R	R (>32)	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7179-0161	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	flore ORL
		API2	30	12		Absence d'ATBg
		AMC	30	30		
		PTZ	30	25		
		CZD	30	18		
		FEP	30	30		
		MEM	30	30		
FOX	30	30	S	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	
		MH	MH-F				
7178-5398	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ³)	
		API2	7	7	R		
		AMC	7	7	R		
		PTZ	19	20	S		S (18)
		CZD	30	20	S		S (21)
		FEP	30	30	S		S (24)
		MEM	7	12	R		R (7)
FOX	7	7	R	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7179-0162	AT				<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	Flore ORL
		API2	30	7		Absence d'ATBg
		AMC	30	30		
		PTZ	30	30		
		CZD	30	7		
		FEP	30	30		
		MEM	30	30		
FOX	30	30	S	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7178-5401	AT				Levures	Flore ORL
			levures			Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-5138	FAB				Flore ORL
			rare colonies		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-3857	FAB				Flore ORL
		API2	7		Absence d'ATBg
		AMC	30		
		PTZ	30		
		CZD	12		
		FEP	30		
		MEM	30		
		FOX	7		
	Levures + flore				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7178-3526	FAB				<i>S. marcescens</i> (10 ⁶)	<i>Proteus sp</i> (10 ⁷)	Flore ORL	
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC	7	7	R	R (>16)		
		PTZ	28	28	S	S (≤4)		
		CZD	30	30	S	S (≤1)		
		FEP	30	30	S	non testé		
		MEM	30	30	S	S		
		FOX	12	12	R	R (16)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-4751	AT				Flore ORL
			illisible		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-4197	LBA				stérile
			stérile		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7178-3857	LBA				<i>S. marcescens</i> (10 ⁴)	<i>Proteus sp</i> (10 ⁷)	Flore ORL	
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC	7	7	R	R (>16)		
		PTZ	28	28	S	S (≤4)		
		CZD	30	30	S	S (≤1)		
		FEP	30	30	S	non testé		
		MEM	30	30	S	S		
		FOX	12	12	R	R (16)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-3857	LBA				Flore ORL
			Rares colonies		Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7178-4596	FAB				stérile
			stérile		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F			
7178-5155	FAB				levures	Flore ORL
		API2				Absence d'ATBg
		AMC				
		PTZ				
		CZD				
		FEP				
		MEM				
FOX						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F				
7179-757	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	<i>S. aureus</i> (10 ³)	<i>S. maltophilia</i> (10 ⁶)
		API2	7	7	R		
		AMC	7	7	R		
		PTZ	24	24	S	S (≤4)	
		CZD	24	24	S	S (≤1)	
		FEP	24	24	S	S (≤1)	
		MEM	7	7	R	S (≤0,02)	
FOX	7	7	R		R		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7178-5146	AT				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	<i>H. alvei</i> (10 ⁶)	
		API2	7	7	R	R (>16)	
		AMC	7	7	R	R (>16)	
		PTZ	12	12	R	R (32)	R (>32)
		CZD	7	7	R	R (>32)	R (>64)
		FEP	30	30	S	S (≤1)	non testé
		MEM	30	30	S	S (≤0,02)	S
FOX	7	7	R		S (≤4)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7179-3180	LBA				Flore ORL
				rare colonies	Absence d'ATBg

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7179-2371	LBA				stérile
				stérile	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7179-3005	FAB				Flore ORL	<i>P. mirabilis</i> (10 ²)	
		API2	7	7		Absence d'ATBg	Absence d'ATBg
		AMC	30	30			
		PTZ	30	30			
		CZD	30	7			
		FEP	30	30			
		MEM	30	30			
FOX	30	7					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7179-3180	FAB				Flore ORL	
		API2		7		Absence d'ATBg
		AMC		30		
		PTZ		26		
		CZD		16		
		FEP		30		
		MEM		30		
FOX		7				

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7179-3525	AT		MH	MH-F		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	<i>E. cloacae</i> (10 ³)	Flore ORL
		API2	7	7	R		R (16)	Absence d'ATBg
		AMC	7	7	R		R (>16)	
		PTZ	24	24	S	S (≤4)	S (≤4)	
		CZD	22	7	S	S (≤1)	S (≤1)	
		FEP	30	20	S	S (≤1)	non testé	
		MEM	30	30	S	S	S	
FOX	7	7	R		R (>32)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F					
7179-2355	AT		MH	MH-F		<i>M. catarrhalis</i> (10 ⁴)	<i>E. coli</i> (10 ³)	Flore ORL
		API2	7	7	R	R	S (≤2)	Absence d'ATBg
		AMC	30	20	S	S (24)	S (≤2)	
		PTZ	30	30	S		S (≤4)	
		CZD	30	7	S		S (≤1)	
		FEP	30	30	S		non testé	
		MEM	30	30	S		S	
FOX	30	7	S		S (≤4)			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7179-3231	FAB		MH	MH-F	Flore ORL
		API2	7	7	Absence d'ATBg
		AMC	30	30	
		PTZ	30	30	
		CZD	7	7	
		FEP	30	30	
		MEM	30	30	
FOX	7	7			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7180-0182	AT		MH	MH-F	<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	
		API2	7	7	R		
		AMC	7	7	R		
		PTZ	22	22	S		S (4)
		CZD	30	30	S		S (8)
		FEP	30	30	S		S (2)
		MEM	30	30	S		S (≤0,02)
FOX	7	7	R	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7180-4187	FAB		MH	MH-F	stérile
		stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7180-3377	LBA		MH	MH-F	Flore ORL
		API2	quelques colonies alpha hémolytiques		Absence d'ATBg
		AMC			
		PTZ			
		CZD			
		FEP			
		MEM			
FOX					

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7180-3492	AT		MH	MH-F	stérile
		stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
			MH	MH-F	Flore ORL
		API2	rare	7	Absence d'ATBg

7180-4303	AT	AMC	colonies	20	
		PTZ		20	
		CZD		7	
		FEP		30	
		MEM		30	
		FOX		7	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7180-0818	AT		MH	MH-F		stérile
			stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7181-0847	FAB		MH	MH-F		<i>S. aureus</i> (10 ⁷)	<i>A. pittii</i> (10 ⁴)	Flore ORL
		API2	7	7	R			Absence d'ATBg
		AMC	19	17	R			
		PTZ	17	16	/			
		CZD	19	18	/			
		FEP	22	23	S		S (23)	
		MEM	29	27	S		S (30)	
		FOX	7	7	R		S	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7181-1174	AT		MH	MH-F		levures
			levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7181-2008	AT		MH	MH-F		<i>E. cloacae</i> (10 ⁷)	<i>Proteus sp</i> (10 ⁷)	champignons
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg	
		AMC	7	7	R	R (>16)		
		PTZ	7	7	R	R (>32)		
		CZD	7	7	R	R (>64)		
		FEP	30	30	S	non testé		
		MEM	30	30	S	S		
		FOX	7	7	R	R (>32)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7181-0846	AT		MH	MH-F		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
		API2	7	7	R	
		AMC	7	7	R	
		PTZ	30	30	S	S (28)
		CZD	30	30	S	S (30)
		FEP	30	30	S	S (30)
		MEM	30	30	S	S (30)
		FOX	7	7	R	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7181-0135	AT		MH	MH-F		<i>E. coli</i> (10 ⁷)
		API2	7	7	R	R (>16)
		AMC	16	14	R	R (16)
		PTZ	13	13	R	R (>64)
		CZD	30	30	S	S (≤1)
		FEP	30	30	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
		FOX	30	30	S	S (≤4)

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7180-4418	AT		MH	MH-F		stérile
			stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement		Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7184-1771	AT		MH	MH-F		Levures
			rares levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme routine (CMI)	Antibiogramme routine (CMI)	Antibiogramme routine (CMI)	
		MH	MH-F		<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>S. marcescens</i> (10 ⁶)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁶)	
7183-2364	AT	API2	7	7	R	S	R (>16)	S
		AMC	7	7	R	S	R (>16)	S
		PTZ	7	19	R		S (8)	
		CZD	26	30	S		S (≤1)	
		FEP	24	30	S		non testé	
		MEM	7	30	R		S	
		FOX	7	12	R		R (32)	
					Antibiogramme routine (CMI)	Antibiogramme routine (CMI)	Antibiogramme routine (CMI)	
					<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	<i>S. maltophilia</i> (10 ⁶)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	
		API2	7	7	R		S (≤2)	
		AMC	7	7	R		S (≤2)	
		PTZ	7	19	R	S (8)	S (≤4)	
		CZD	26	30	S	S (4)	S (≤1)	
		FEP	24	30	S	S (2)	non testé	
		MEM	7	30	R	S (0,5)	R	
		FOX	7	12	R		S (8)	

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7180-0784	AT	MH	MH-F		stérile
		stérile			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7183-2612	AT	MH	MH-F		levures
		Levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
7184-0824	AT	MH	MH-F		<i>S. maltophilia</i> (10 ³)	
		API2			Absence d'ATBg	
		AMC				
		PTZ				
		CZD	rare colonies	rare colonies		
		FEP				
		MEM				
FOX						

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	Antibiogramme réalisé en routine (mm)	
7184-1299	AT	MH	MH-F		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	<i>E. aerogenes</i> (10 ⁶)	
		API2	7	7	R	R (7)	R (7)
		AMC	7	7	R	R (7)	R (10)
		PTZ	18	16 (22)	S	S (19)	S (26)
		CZD	23	30	S	S (21)	S (30)
		FEP	30	30	S	S (30)	S (30)
		MEM	30	30	S	S (30)	S (30)
FOX	7	7	R	R (7)	R (7)		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
7183-2627	AT	MH	MH-F		levures
		Levures			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
7184-1755	AT	MH	MH-F		<i>K. oxytoca</i> (10 ⁵)	<i>S. aureus</i> (10 ⁶)	
		API2	7	7	R	R (>16)	
		AMC	30	30	S	S (≤2)	
		PTZ	22	21	S	S (≤4)	
		CZD	30	22	S	S (≤1)	
		FEP	30	30	S	non testé	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	30	30	S	S (≤4)	S		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7183-2272	LBA				levures
			Levures		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7184-0826	AT				<i>H. alvei</i> (10 ⁴)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	
		API2	7	7	R	R (>16)	
		AMC	7	7	R	R (>16)	
		PTZ	7	7	R	R (>64)	R (32)
		CZD	7	18	R	R (>32)	R (>32)
		FEP	30	30	S	S (32)	S (≤1)
		MEM	30	30	S	S	S (≤0,2)
FOX	7	7	R	R			

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7183-2618	AT				levures
			Levures		

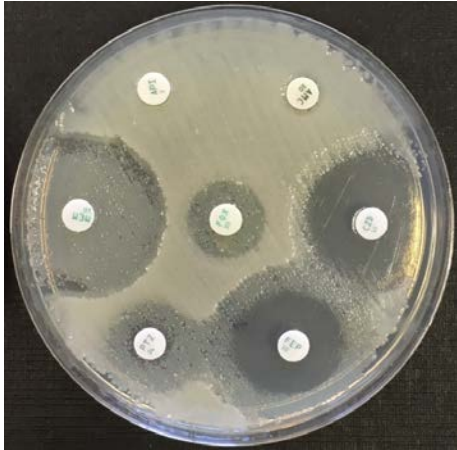
Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)
		MH	MH-F		
7184-1767	AT				levures
			Levures		

Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F			
7173-3702	FAB				<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)	
		API2	7	7	R	R (>16)
		AMC	7	7	R	R (>16)
		PTZ	12	12	R	R (32)
		CZD	7	7	R	R (>32)
		FEP	25	25	S	non testé
		MEM	30	30	S	S
FOX	7	7	R	R (>32)		

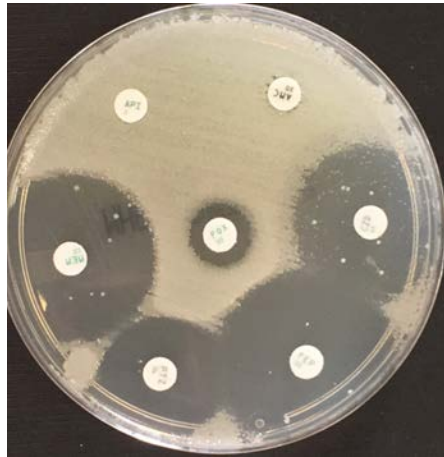
Numéro MOLIS	Type de prélèvement	Antibiogramme direct (mm)		Sensibilité	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	Antibiogramme réalisé en routine (CMI)	
		MH	MH-F				
7205-4304	AT				<i>S. marcescens</i> (10 ⁴)	Flore ORL	
		API2	7	7	R	R (>16)	Absence d'ATBg
		AMC	7	7	R	R (>16)	
		PTZ	20	20	S	S (≤4)	
		CZD	7	7	R	R (>32)	
		FEP	20	20	R	R (20mm)	
		MEM	30	30	S	S	
FOX	18	18	R	R (16)			

Annexe III : Exemples d'antibiogrammes directs

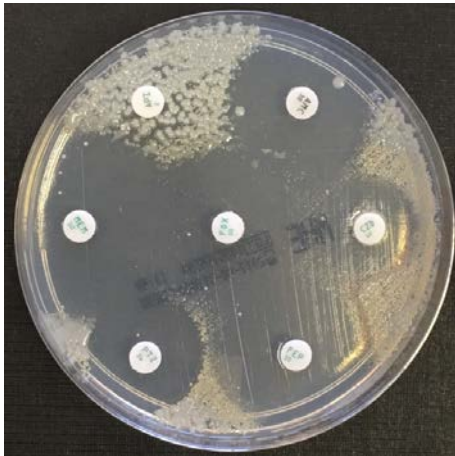
A :



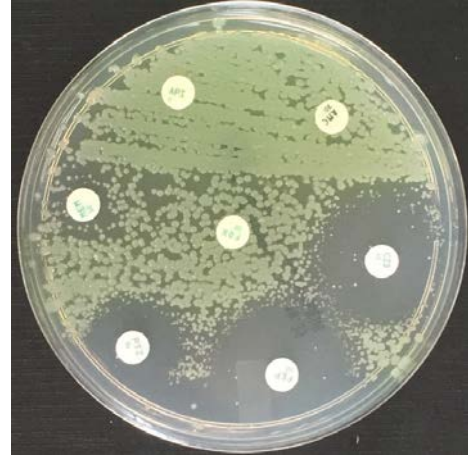
B :



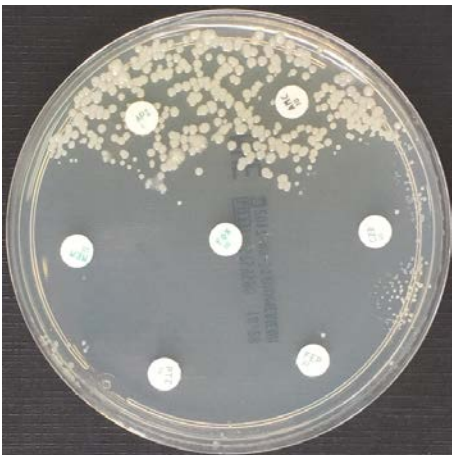
C :



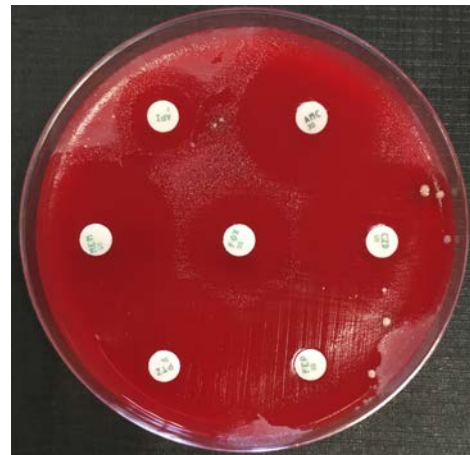
D :

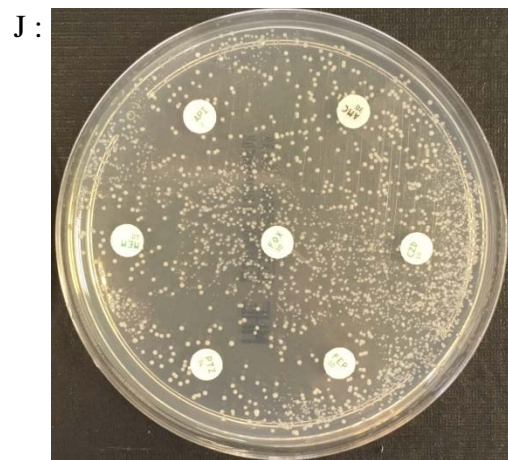
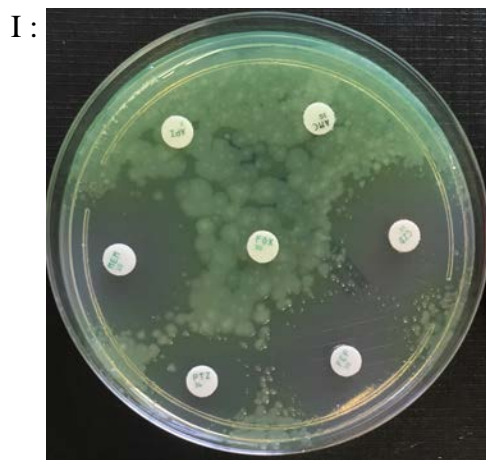
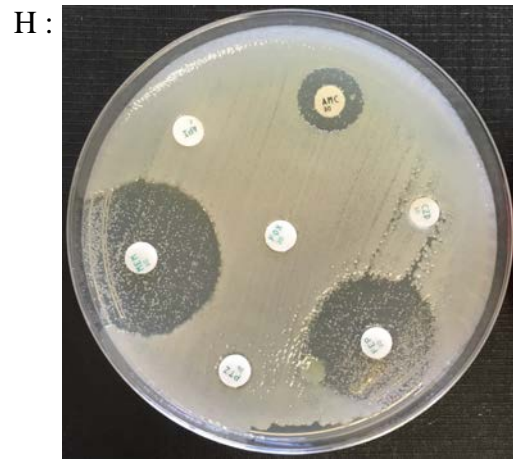
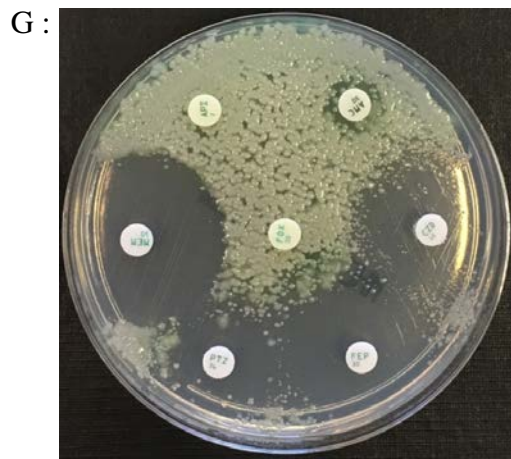


E :



F :





A : AT polymicrobienne : *H. influenzae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. pneumoniae*, *S. maltophilia* (n° MOLIS : 7183-2364)

B : FAB monomicrobienne : *S. marcescens* + flore ORL (n° MOLIS : 7178-3526)

C : AT polymicrobienne : *K. oxytoca*, *S. aureus* (n° MOLIS : 7184-1755)

D : AT polymicrobienne : *P. aeruginosa*, *S. aureus* (n° MOLIS : 7178-5398)

E : AT polymicrobienne : *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. stuartii* (n° MOLIS : 7178-3509)

F : AT polymicrobienne : *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (n° MOLIS : 7135-4658)

G : AT polymicrobienne : *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* (n° MOLIS : 7184-1299)

H : AT polymicrobienne : *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* (n° MOLIS: 7135-5102)

I : AT monomicrobienne : *P. aeruginosa* + flore ORL (n° MOLIS: 7137-0977)

J : AT : flore ORL + levures (n°MOLIS : 7178-5155)

Annexe IV : Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition (55)

Entérobactéries

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Ampicilline	8	8	14	14
Amoxicilline-Acide clavulanique	8	8	19	19
Pipéracilline-tazobactam	8	16	20	17
Ceftazidime	1	4	22	19
Céfépime	1	4	24	21
Méropénème	2	8	22	16
Céfoxitine	8	16	19	15

P. aeruginosa

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Pipéracilline-tazobactam	16	16	18	18
Ceftazidime	8	8	16	16
Céfépime	8	8	19	19
Méropénème	2	8	24	18

Acinetobacter spp.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Ceftazidime	8	16	18	15
Céfépime	8	16	18	15
Méropénème	2	8	21	15

S. maltophilia

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Ceftazidime	8	16	-	-

S. aureus

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Céfoxitine			25	22

H. influenzae

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S _≤	R _{>}	S _≥	R _{<}
Ampicilline	1	1	16	16
Amoxicilline-Acide clavulanique	2	2	15	15

Improvement of VAP management: the different improvement ways in a bacteriological laboratory-example in University hospital of Toulouse

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent and severe intensive care unit-acquired infection. It requires rapid and adequate diagnostic and adapted antimicrobial treatment. In this context, we first established the local epidemiology of pathogens and realized a picture of the practice in terms of antibiotic treatment in intensive care units and neurosurgical intensive care unit of Toulouse, for January-November 2015 period. In a second step, we evaluated different ways of improvement which can be applied in bacteriological laboratory. Among them, direct respiratory specimen testing allows a rapid determination of bacterial susceptibility to antibiotics, in only 24h. A total of 93,9% agreement between direct disk diffusion and routine laboratory method was observed and this method could allow to detect pathogen with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) or methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Finally, we established the incubation period required for culture positivity and we showed that 96,3% of pathogens growth before 48h. This would allow us to stop empiric treatment in case of sterile culture after 48h of incubation.

Amélioration de la prise en charge des patients de Réanimation avec PAVM : les différents axes d'amélioration d'un laboratoire de Bactériologie-exemple du CHU de Toulouse

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) correspond à l'infection nosocomiale la plus fréquente et la plus sévère en Réanimation et nécessite un diagnostic et une prise en charge rapide et adaptée. Dans ce contexte, nous avons dans un premier temps établi l'écologie bactérienne locale ainsi qu'une photographie des pratiques en termes d'antibiothérapie probabiliste de cette infection au sein des services de Réanimation polyvalente et Neurochirurgicale du CHU de Toulouse sur la période d'étude de janvier à novembre 2015. Dans un second temps, nous avons évalué les différents axes d'amélioration pouvant être mis en place au sein d'un laboratoire de Bactériologie. Parmi eux, la réalisation d'antibiogrammes directs sur les prélèvements respiratoires permettrait un rendu de résultats rapide, dès 24h. Cette technique présente une concordance globale de 93,9% par rapport à la technique d'antibiogramme classique réalisée à partir des colonies bactériennes et permettrait la détection rapide de bactéries porteuses de β lactamases à spectre étendu ou de *S. aureus* résistant à la méticilline. Enfin, nous avons évalué le délai de positivité des cultures bactériennes et nous avons mis en évidence que 96,3% des cultures étaient positives dans un délai inférieur ou égal à 48h. Ce constat permettrait d'interrompre l'antibiothérapie probabiliste en cas de culture stérile après 48h d'incubation.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLÉS : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique - réanimation - antibiothérapie probabiliste - épidémiologie – prélèvement systématique - délai de positivité - antibiogramme direct

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène – Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse, 330 avenue de Grande Bretagne – TSA40031 – 31059 Toulouse Cedex 9 – France

Directeur de thèse : Docteur Marion GRARE