



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Point sur les nouvelles règles d'interprétation des antibiogrammes : discussion entre un microbiologiste et un infectiologue

O. Robineau et R. Le Guern

Modifications CASFM-EUCAST

- Modification de la catégorie “intermédiaire” qui devient “sensible à forte exposition”
- Mettre en évidence la relation entre S/I/R et l'exposition à l'ATB (concentration au niveau du site infectieux)
- Introduire la notion de zone d'incertitude technique (ZIT)
- Que faire en l'absence de concentrations critiques cliniques ?

Sensible à forte exposition (I)

- **Dose:** quantité d'antibiotique donnée au patient

Changer la dose

Ex. Méropénème 1gx3 versus 2gx3

Changer l'intervalle entre les doses

Ex. Pipéracilline-Tazobactam 4gx3 versus 4gx4

- **Exposition:** quantité d'antibiotique qui atteint le site infectieux

Changer la dose

Changer mode d'administration (IV versus per os, infusion prolongée/continue versus infusion courte)

Utiliser les paramètres PK (concentration ATB au niveau site infection)

Dans quels cas rendre sensible à forte exposition (I) ?

- **Si espèce est naturellement moins sensible à l'ATB**
Le phénotype sauvage est rendu au minimum I (pas de catégorisation S). On peut rendre I ou R uniquement.
Ex. *Pseudomonas aeruginosa* et la plupart des beta-lactamines

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pipéracilline	0,001	16		30	50	18	18-19
Pipéracilline-tazobactam ¹	0,001 ¹	16 ¹		30-6	50	18	18-19
Ticarcilline ^A	0,001	16		75	50	18	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 ²	16 ²		75-10	50	18	

CASFM 2021

Dans quels cas rendre sensible à forte exposition (I) ?

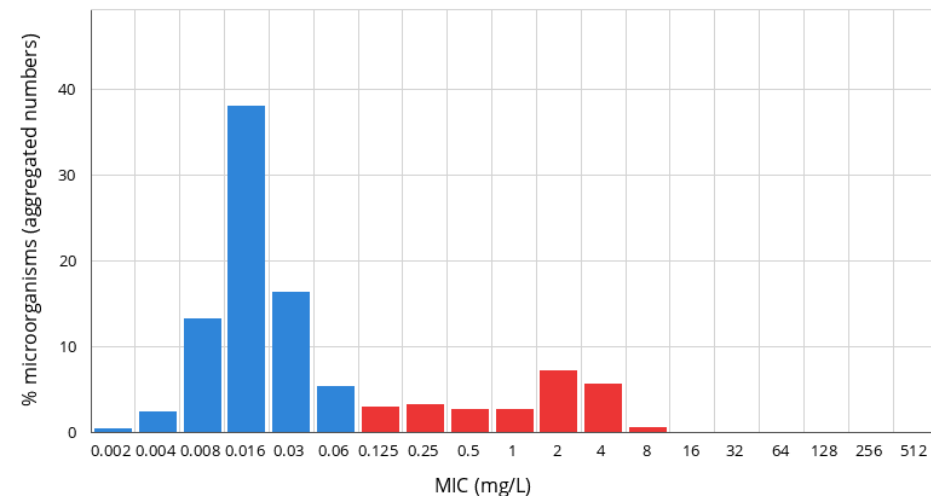
- Si acquisition d'un bas niveau de résistance

Ex. *Streptococcus pneumoniae* et pénicilline

- S $\leq$ 0.064 mg/L
- I de 0.12 à 2 mg/L
- R $>$ 2 mg/L

Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae*
International MIC distribution - Reference database 2021-09-15
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Benzylpénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV

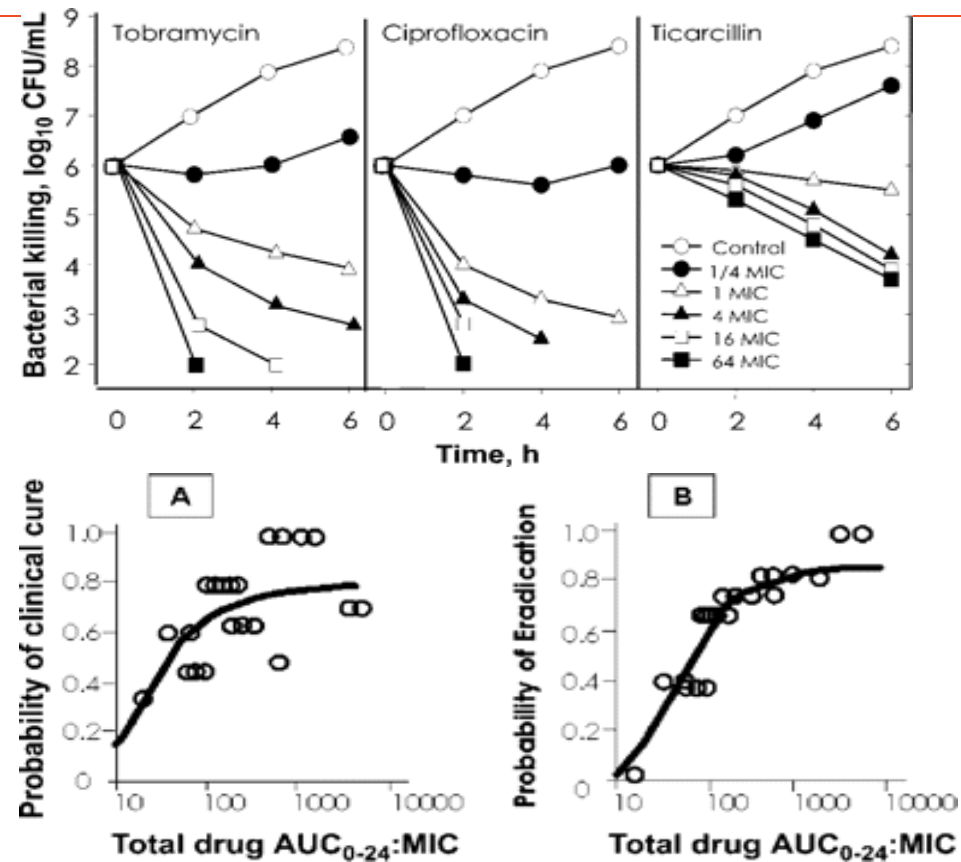
Confidence interval: -
36281 observations (33 data sources)

MIC EUCAST
CASFM 2021

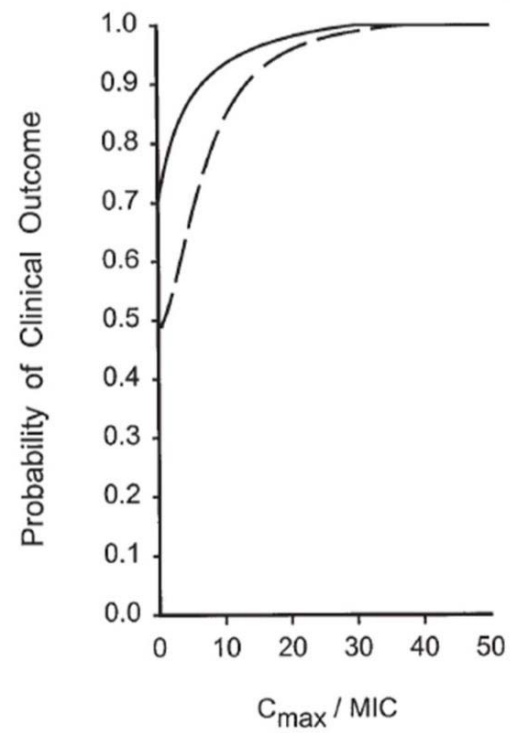
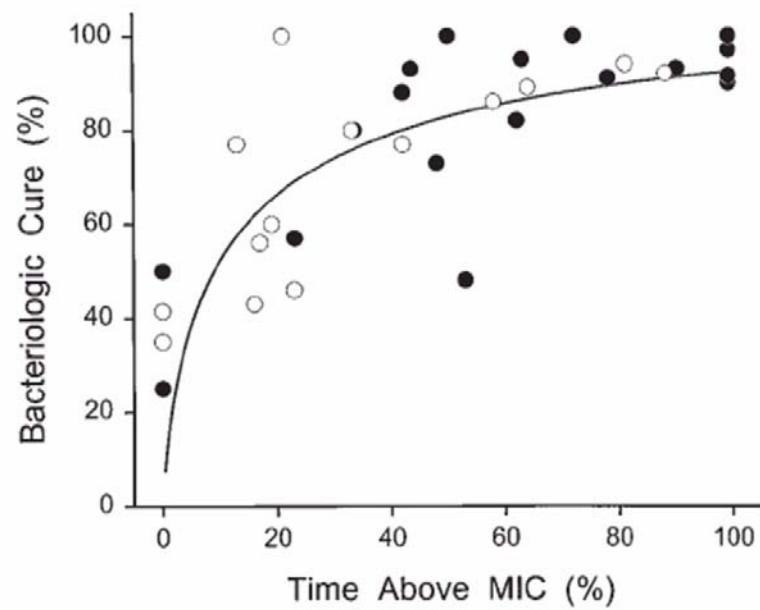
Dans quels cas rendre sensible à forte exposition (I) ?

- Dans les deux cas précédents, augmenter exposition permet d'obtenir un succès clinique.
- Attention, S ce n'est pas "mieux" que I. Ca dépend de l'antibiotique utilisé +++
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - CMI à 4mg/L au méropénème ($S \leq 2$, $R > 8$) = I
 - CMI à 4mg/L au méropénème-vaborbactam ($S \leq 8$) = S

Rationnel du rendu de breakpoint clinique



Forrest, AAC, 1993
 Craig, Scand J Infect Dis 1990



Carig, Pediatr Infect Dis J 1996
Rodvold. Pharmacother 2001

Efficacité clinique selon la CMI: données cliniques

ATB	Indication	Prédicteur d'efficacité
Aminosides	Pneumonie noso.	Pic/CMI, 5 à 10 (bid)
Fluoroquinolones	Pneumonie noso.	fAUC/CMI, 62-75
	Pneumonie com.	fAUC/CMI, 34
Télithromycine	Pneumonie com.	fAUC/CMI, 3.4
Bétalactamines	Pneumonie com.	T>CMI, 40%
Linézolide	Cutané et tissus mous	AUC/CMI, 110
	Bactériémie	AUC/CMI, 85
Tigécycline	Cutané et tissus mous	AUC/CMI, 18
Vancomycine	Pneumonie, bactériémie	AUC/CMI, 400

D'après Ambrose et col, CID 2012

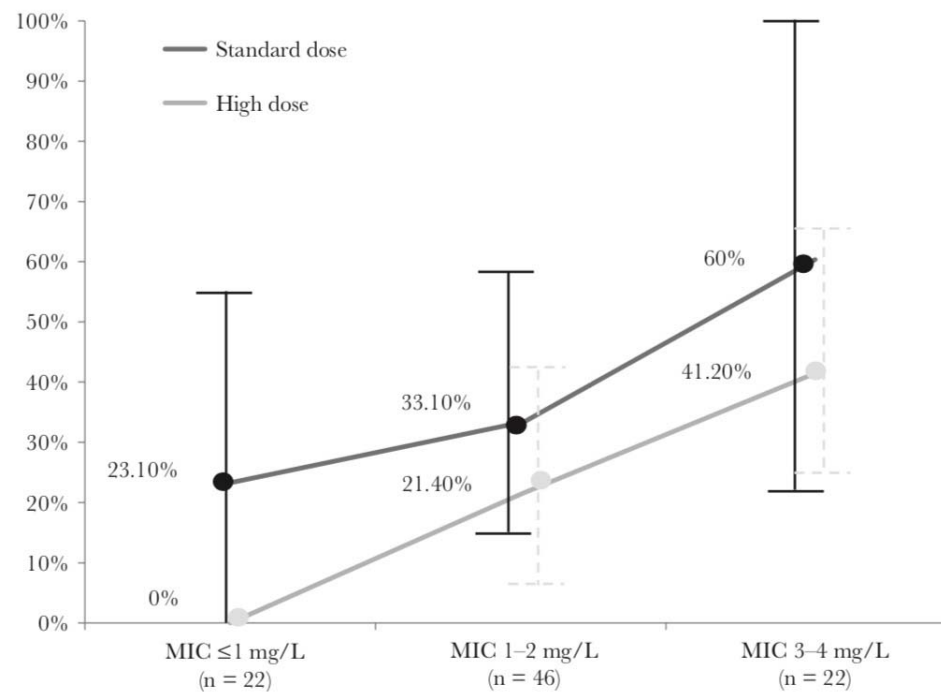
Dans quels cas rendre sensible à forte exposition (I) ?

- *P. aeruginosa* Méropénème et méropénème-vaborbactam
- En fait méropénème-vaborbactam correspond forcément une forte posologie de méropénème.

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie
Méropénème	1 g x 3 IV sur 30 minutes	2 g x 3 IV sur 3 heures
Méropénème-vaborbactam	(2 g méropénème + 2 g vaborbactam) x 3 IV sur 3 heures	

CASFM 2021

Choix des posologies en clinique: infections sévères



Rodríguez-Núñez et al, OFID 2019

Choix des posologies en clinique: urines

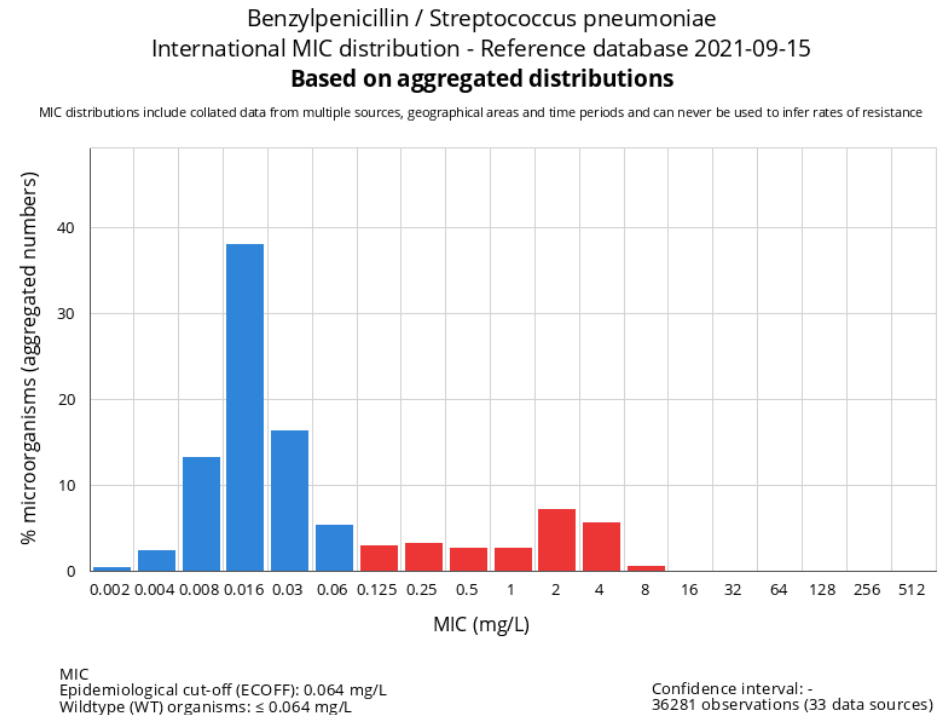
Antibacterial agent	Serum		Urine	
	Cpk (mg/L)	Ctr (mg/L)	Cpk (mg/L)	Ctr (mg/L)
Ceftriaxone 1000 mg IV [14]	151	ND at 24 h	995	ND at 24 h
Cefepime 250 mg IV [15]	17.9	0.6 at 8 h	190	90.2 at 8 h
Cefepime 1000 mg IV [15]	65.1	2.7 at 8 h	–	–
Ciprofloxacin 500 mg PO [16]	2.46	0.22 at 12 h	394	35 at 12 h
Doripenem 500 mg IV [17]	20.2	–	601	49.7 at 8 h

Cpk peak concentration, *Ctr* trough concentration, *hrs* hours, *ND* not determined

- Intérêt possible pour IU sans gravité à BGN multi-R (intérêt écologique)

ECOFF: cut-off épidémiologique

- Sépare population sauvage et population ayant acquis un mécanisme de résistance
- Ex. *Streptococcus pneumoniae* et pénicilline: ECOFF = 0.064 mg/L
- Qualification “pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP)” est basée sur ECOFF



MIC EUCAST

Prise en compte du site infectieux

- Exemple *Streptococcus pneumoniae*:

CMI à amoxicilline à 1 mg/L

Interprétation différente si

- pneumonie IV = S
- pneumonie per os = I
- méningite = R

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Les valeurs critiques pour les pénicillines autres que la pénicilline G (CMI ≤ 0,064 mg/L) et les souches sensibles à la pénicilline G (CMI ≤ 0,064 mg/L) et sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles les valeurs critiques sont indiquées.			
Oxacilline (Test de dépistage)	NA	NA	
Pénicilline G (à l'exception des méningites)	0,064 ¹	2 ¹	
Pénicilline G (méningites)	0,064	0,064	
Ampicilline	0,5 ²	2 ²	
Ampicilline (pneumonie)	2	2	
Ampicilline (méningites)	0,5	0,5	
Amoxicilline	0,5 ²	2 ²	
Amoxicilline (IV, méningites)	0,5	0,5	
Amoxicilline (IV, pneumonie)	2	2	
Amoxicilline (per os)	0,5	1	

CASFM 2021

Zone d'incertitude technique (ZIT)

- N'interfère pas avec la catégorisation S/I/R
- C'est une alerte pour dire qu'il y a un problème potentiel ou difficulté avec l'interprétation
- ZIT correspond à une CMI qui pose problème pour un couple bactérie / antibiotique donné, ou l'équivalent en terme de diamètre d'inhibition

ZIT: Que faire ?

- **Répéter le test** (si erreur technique possible: problème inoculum, disque?)
- **Test alternatif:** CMI
- **Inclure la ZIT dans le rapport:** attire l'attention sur l'incertitude du résultat. Pas forcément utile de poursuivre les investigations après examen du contexte
- **ZIT = opportunité d'entrer en contact avec clinicien +++**

ZIT: *Enterobacterales* et Piperacilline-Tazobactam

- CMI à 16 mg/L à la Tazo = ZIT
- E-Test précis à une dilution près (log2): 8 = S, 16 ou 32 = R

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	16 8 ⁴	16	30-6	20	17 20	17-19

CASFM 2021

ZIT: *Enterobacterales* et Piperacilline-Tazobactam

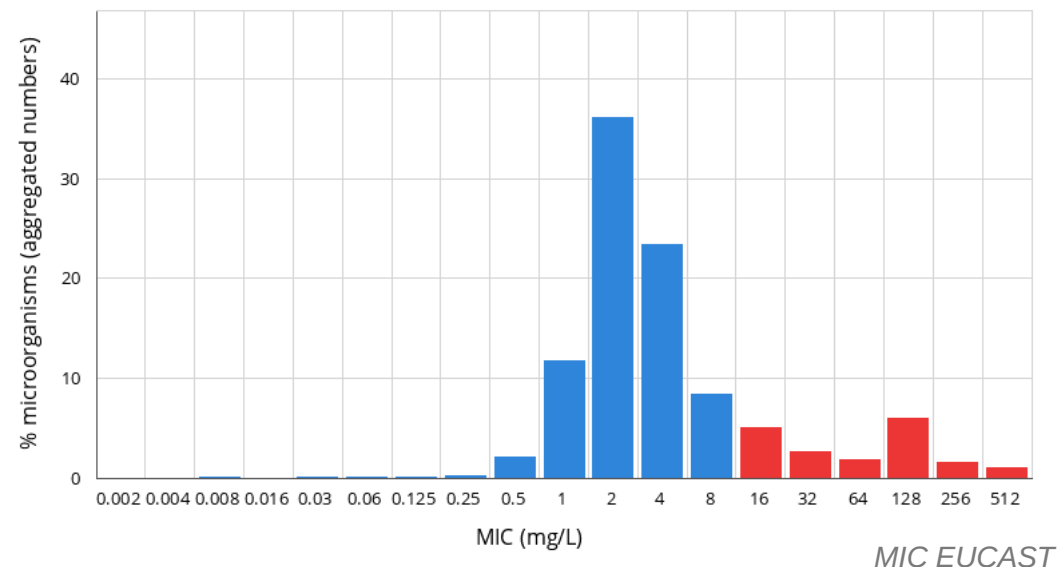
- *K. pneumoniae*:

ECOFF = 8 mg/L pour souches sauvages

CMI = 16mg/L correspond habituellement à des souches avec mécanismes de résistance (AmpC, BLSE, oxacillinase à spectre étroit)

Piperacillin-tazobactam / *Klebsiella pneumoniae*
International MIC distribution - Reference database 2021-09-15
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 8 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 8 mg/L

Confidence interval: -
21555 observations (77 data sources)

ZIT: *Enterobacterales* et Piperacilline-Tazobactam

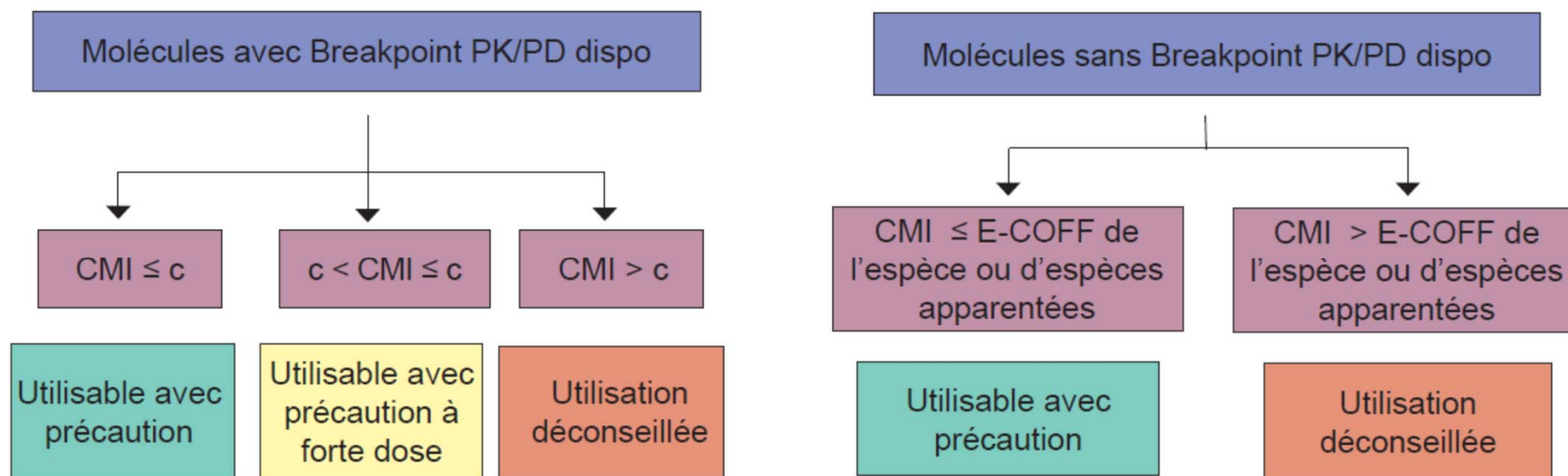
TABLE 4 Reproducibility of the new P/T Etest

Organism	No. of isolates with the following no. of dilutions different from test mode						MIC (mg/liter) by test mode
	Off scale	−2	−1	0	1	2	
<i>A. baumannii</i>			12	15			32
<i>A. baumannii</i>				27			16
<i>E. coli</i>				15	12		32
<i>E. coli</i>			7	20			32
<i>E. coli</i>			5	22			16
<i>K. pneumoniae</i>				27			2
<i>K. pneumoniae</i>			9	17	1		2
<i>M. morgani</i>			13	14			16
<i>P. aeruginosa</i>			6	18	3		128
<i>P. aeruginosa</i>				19	8		16
<i>P. aeruginosa</i>				23	4		16
<i>P. aeruginosa</i>				22	5		2
Total	0	0	52	239	33	0	0

García-Fernández et al.
JCM 2020

Reproductibilité E-test TZP: 85 fois sur 324 (25%) CMI pas identiques quand on reteste
Mais seulement une dilution d'écart

Absence de concentrations critiques cliniques



CASFM 2021

Absence de concentrations critiques cliniques

- Exemple des cyclines et Entérobactéries

Pas de breakpoint PK/PD

(sauf tigécycline, qui a également breakpoints spécifiques d'espèce pour *E. coli* et *C. koseri*)

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Doxycycline	EPI	EPI
Minocycline	EPI	EPI
Tétracycline	EPI	EPI
Eravacycline	EPI	EPI
Tigécycline	0,5 ¹	0,5 ¹

CASFM 2021

Absence de concentrations critiques cliniques

- **Doxycycline et *K. oxytoca***

(T)ECOFF = 4 mg/L

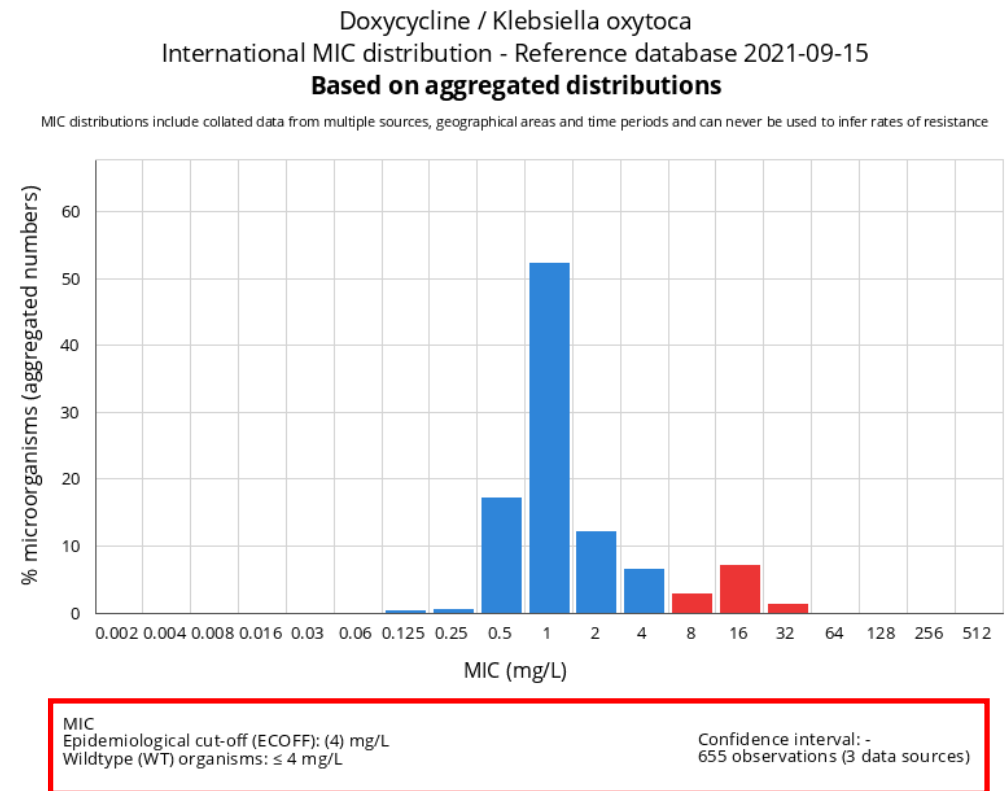
3 distributions

(T)ECOFF = tentative ECOFF

Basé sur 3 ou 4 distributions

ECOFF est basé sur 5 à 100 distributions

<https://mic.eucast.org>



Absence de concentrations critiques cliniques

- **Doxycycline et *E. coli***

ECOFF = 4 mg/L

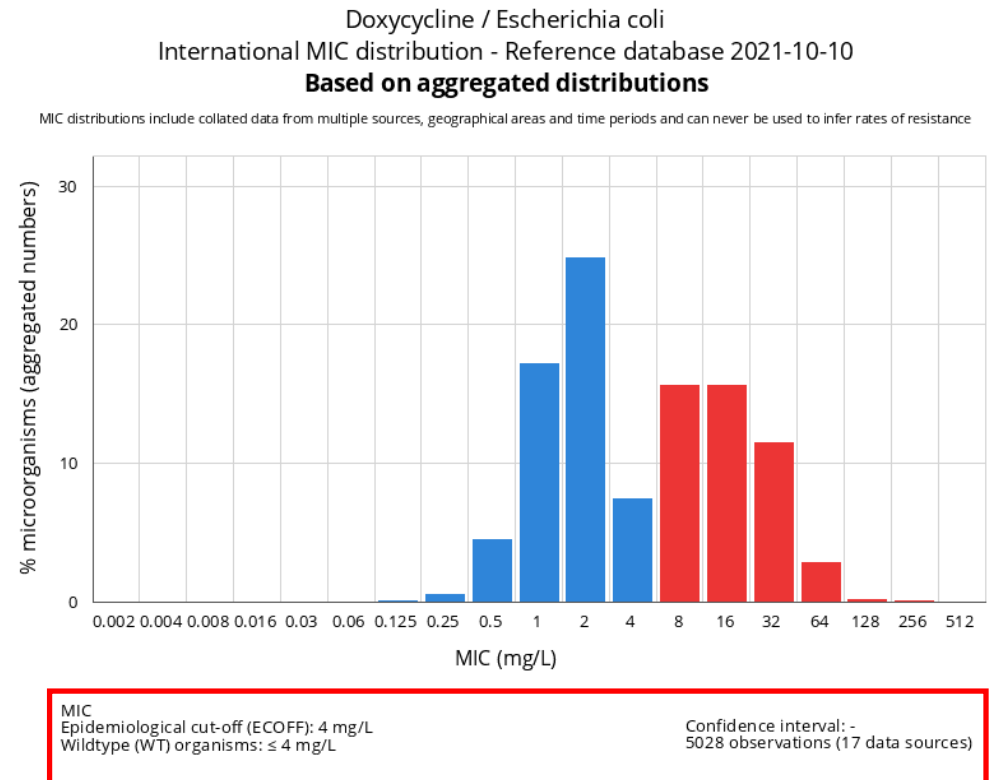
17 distributions

(T)ECOFF = tentative ECOFF

Basé sur 3 ou 4 distributions

ECOFF est basé sur 5 à 100 distributions

<https://mic.eucast.org>



Absence de concentrations critiques cliniques

- **CLSI: Doxycycline et *Enterobacterales***

CLSI: S si CMI $\leq$ 4 mg/L

Table 2A. Enterobacterales (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, $\mu\text{g/mL}$				Comments
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
TETRACYCLINES											
(44) Organisms that are susceptible to tetracycline are also considered susceptible to doxycycline and minocycline. However, some organisms that are intermediate or resistant to tetracycline may be susceptible to doxycycline, minocycline, or both.											
C	Tetracycline	30 μg	≥ 15	–	12–14	≤ 11	≤ 4	–	8	≥ 16	
O	Doxycycline	30 μg	≥ 14	–	11–13	≤ 10	≤ 4	–	8	≥ 16	
O	Minocycline	30 μg	≥ 16	–	13–15	≤ 12	≤ 4	–	8	≥ 16	

Attention pour CLSI pas les mêmes définitions

SDD = susceptible-dose dependent / I = intermediate

Cyclines et bacilles à Gram négatif en pratique clinique

- Doxycycline et minocycline: peu d'étude *in vivo* (hors peau et poumon)
- Lipophilie
- Faible risque d'acquisition de résistance
- Infections plurimicrobiennes:
 - Activité Gram+ (mino>doxy)
 - Activité possible sur l'entérocoque (efficacité clinique?)
- *A. baumannii*
- *S. maltophilia*

Cunha, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018
Shortridge, AAC 2021

Acinetobacter baumannii

Author, years, design	Number of patients	Age	Source of infection treated	Treatment route, dose, duration	Co-infection	Concurrent treatment	Outcome		
							Clinical improvement	Microbiological improvement	Adverse events
Wood GC, 1998 Retrospective	4	Median 37 (24–49)	Respiratory (BAL) One patient had co-bloodstream infection	Route: IV, LD: none Dose: 100 mg BID Duration: 10, 14, 15, 20 days	N/A	2 patients: Imipenem TMP-SMZ + trovafloxacin	4 (100%)	3 of 3 tested	Not reported
Griffith ME 2005–2006 Retrospective	8	Median 23.5 (19–35)	Bone and soft tissue (post-operative)	Route: oral LD: none Dose: 100 mg BID Duration: 4–7 weeks	7 patients: MRSA, Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>	7 patients: 4—imipenem 2—ancomycin 1—amikacin	7 (87.5%)	NA	One patient with eosinophilia and neutropenia
Chan JD 2004–2007 Prospective	36	Average 40 (15–87)	Respiratory (BAL/mini-BAL) 10 patients had co-bloodstream infection	Route: IV or Oral LD: 200 mg LD for IV minocycline Dose: Oral—200 mg BID IV—100 mg BID Duration: 13.3 ± 4.2 days	49% had poly-microbial BAL cultures	25 patients: 20—aminoglycoside 2—aminoglycosides + polymyxin 3—aminoglycoside+ tigecycline	29 (80.6%)	NA	10 of the entire cohort (<i>n</i> = 55) developed AKI (18.2%); 6 of 30 with aminoglycosides; 4 of 7 (57%) with colistin Mortality: 21.8% (entire cohort)
Goff DA 2010–2013 Retrospective (including Jankowski data)	55	Median 56 (23–85)	Respiratory (respiratory culture): 32 Respiratory + BSI: 4 BSI: 10 Soft tissue: 2 Bone: 2 Urine: 1 Other: 3	Route: IV LD: 42 (76%) received LD of 200 mg Dose: 100 mg BID Duration: Median 9 days (2–35)	N/A	52 patients: 19—colistin 9—colistin + doripenem 8—colistin + ampicillin-sulbactam 6—doripenem 3—colistin + doripenem + ampicillin-sulbactam 3—ampicillin-sulbactam 2—ampicillin-sulbactam + doripenem 2—others	40 (72.7%)	Documented eradication: 31 (56%) Presumed eradication: 12 (22%) Failure: 12 (22%)	No patient had any documented adverse events deemed to be attributable to minocycline. Mortality: 42%

Lashinsky, Infect Dis Ther (2017)

BGN « exotiques » et minocycline

Organism (number of isolates)	Minocycline MIC (mg/L)									MIC ₅₀	MIC ₉₀
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	>		
<i>Acinetobacter non-baumannii</i> complex. (422)	166	129	80	32	9	0	1	1	4	0.12	0.5
	39.2%	70.0%	88.9%	96.5%	98.6%	98.6%	98.8%	99.1%	100.0%		
<i>Achromobacter</i> spp. (411)	2	7	21	62	141	97	51	22	8	1	4
	0.5%	2.2%	7.3%	22.4%	56.7%	80.3%	92.7%	98.1%	100.0%		
<i>Aeromonas</i> spp. (127)	0	2	10	60	35	16	3	0	1	0.5	2
	0.0%	1.6%	9.4%	56.7%	84.3%	96.9%	99.2%	99.2%	100.0%		
<i>A. hydrophila</i> (35)	0	1	4	17	10	2	1			0.5	1
	0.0%	2.9%	14.3%	62.9%	91.4%	97.1%	100.0%				
<i>Alcaligenes faecalis</i> (42)		0	1	1	8	19	8	3	2	2	8
		0.0%	2.4%	4.8%	23.8%	69.0%	88.1%	95.2%	100.0%		
<i>Burkholderia</i> spp. (243)	1	1	1	14	57	89	48	12	20	2	8
	0.4%	0.8%	1.2%	7.0%	30.5%	67.1%	86.8%	91.8%	100.0%		
<i>B. cepacia</i> complex (226)	1	0	1	13	51	82	47	11	20	2	8
	0.40%	0.40%	0.90%	6.6%	29.2%	65.5%	86.3%	91.2%	100.00%		
<i>non-cepacia Burkholderia</i> spp. (17)	0	1	0	1	6	7	1	1		2	4
	0.0%	5.9%	5.9%	11.8%	47.1%	88.2%	94.1%	100.0%			
<i>Chryseobacterium</i> spp. (59)	0	1	0	6	14	21	14	3		2	4
	0.0%	1.7%	1.7%	11.9%	35.6%	71.2%	94.9%	100.0%			
<i>Delftia</i> spp. (13)	1	2	5	5						0.25	0.5
	7.7%	23.1%	61.5%	100.0%							
<i>Elizabethkingia</i> spp. (23)		0	1	12	8	1	0	1		0.5	1
		0.0%	4.3%	56.5%	91.3%	95.7%	95.7%	100.0%			
<i>Ochrobactrum</i> spp. (16)	0	1	1	8	6					0.5	1
	0.0%	6.2%	12.5%	62.5%	100.0%						
<i>non-aeruginosa Pseudomonas</i> spp. (340)	0	1	9	24	76	119	76	20	15	2	8
	0.0%	0.3%	2.9%	10.0%	32.4%	67.4%	89.7%	95.6%	100.0%		
<i>Rhizobium</i> spp. (15)	3	6	5	0	1					0.12	0.25
	20.0%	60.0%	93.3%	93.3%	100.0%						

Shortridge, AAC 2021

Conclusion

- Forte dose moins ambiguë qu'intermédiaire:
 - Fait passer de deux catégories R (I et R) à 2 catégories potentiellement sensibles (S et S à forte dose)
- Forte dose = posologie normale en cas d'infection sévère
- Attention mieux vaut un « a forte dose » qu'un sensible à haut risque écologique
- Absence de break point ne veut pas dire résistance:
 - Demander les valeurs et discuter!
 - Toujours interprétable mais efficacité clinique peu évaluée
 - Se poser la question des cyclines dans les situations complexes