

Décisions à prendre sur un nouvel antibiotique

L. Dubreuil. Tourcoing

Les tendances influencent-elles les décideurs ?

Eviter les fluoroquinolones (mutations)

BLSE. → carbapénèmes

Avec les carbapénèmases. Haro sur les carbapénèmes. Alternatives

Inhibiteurs de carbapénèmases Carbapénèmes + inhibiteurs

Comment se prennent les décisions concernant les antibiotiques

Nouvel antibiotique provenant d'un laboratoire pharmaceutique

Autorisation mise sur le marché A.M.M.

France seule = ANSM. (ex AFSSAPS)

Europe Procédure centralisée ou procédure de reconnaissance mutuelle = EMA
(European medicines evaluation agency) Committee for Medicinal Products for
Human Use (CHMP).

EUCAST initial Breakpoint puis retour EMA

A.M.M EMA, ANSM 80j. Objections majeures et mineures

150 j – 195 j réponses du laboratoire

Chaque pays ou rapporteur individuel transmet à EMA

Si objections majeures ou contradictoires → Commission arbitrage EMA

Décisions EUCAST sur un nouvel antibiotique

Harmoniser posologie standard et forte exposition

Etablir la liste des antibiotiques à tester pour une espèce déterminée

Fixer les concentrations critiques des antibiotiques

- spécifiques d'espèces
- non spécifiques d'espèces (when there is no specific breakpoints)

Fixer les diamètres critiques de la méthode de diffusion

Evaluer les méthodes qui permettent de déterminer la sensibilité des bactéries à cet antibiotique

- micro-dilution ou dilution en gélose comme méthodes de référence
- évaluer et valider les méthodes alternatives (gradient, micro-dilution avec plaques prêtes à l'emploi (Sensititre, UMIC) - automates

Conditions particulières: taux de calcium (daptomycine) glucose6-phosphate (fosfomycine), fer et céfiderocol,

Lister les résistances naturelles à l'antibiotique

Posologies

- Les breakpoints CA-SFM sont liés aux posologies EUCAST
- Ciprofloxacin: 500mg b.i.d ou 750 mg b.i.d per os et en IV 400mg b.i.d ou t.i.d
- EMA dossier 200 mg à 400mg b.i.d
- Biogaran cp 250mg et 500mg
- Selon les pays présentations différentes (250,400,500,750)
 - Idem posologies



EMA – EUCAST SOP



European Medicines Agency
Standard Operating Procedure

Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST		Document no.: SOP/H/3043
Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST		Effective Date: 14 February 2005
PUBLIC		Review Date: 14 February 2007
		Supersedes: N/A
Prepared by	Approved by	Authorised for issue by
Name: Bo Aronsson	Name: Agnès Saint Raymond	Name: Patrick Le Courtois
Signature: On file	Signature: On file	Signature: On file
Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05

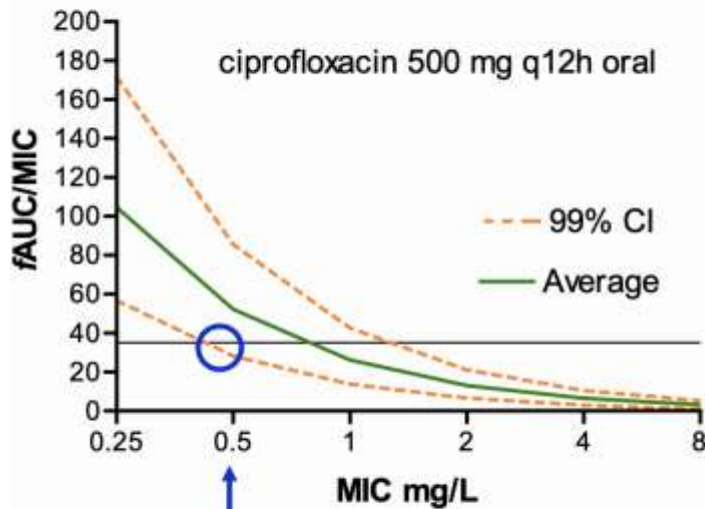
1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.

- **Les points critiques de TOUTES les nouvelles molécules seront fixés par l'EUCAST...**
- **Ces valeurs seront reprises dans la notice européenne et seront d'application partout ...**

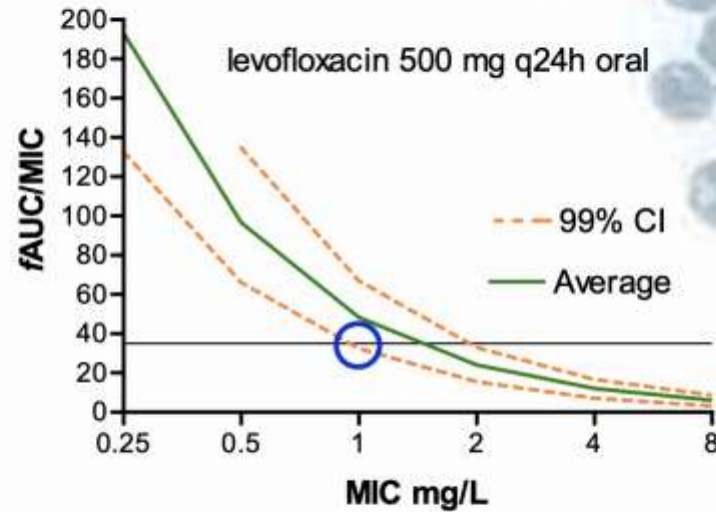
Molécules déjà en cours de cette procédure: Aifaveline, dextroprop...

Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour fixer un seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schémas d'administration les plus courants



S = 0.5 mg/L

PK/PD



S = 1 mg/L

PTA 90% car on connaît patients obèses et en IR sévère

L'avenir incertain des points critiques du CLSI ...



- Over the last 2 years, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed if from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the **American** Public
- Other countries will have no direct impact on the FDA-decision process ... and may, therefore, look for another, more "non-national" body for advice and orientation ... This may be CLSI ... or EUCAST...

EUCAST Steering Committee 2017

12 voting members + ECDC + EMA

Membres rayés sortis en 2022

Dr Gunnar Kahlmeter	ECCMID	Sweden
Dr Derek F.J. Brown	ECGMID	United Kingdom
Dr Christian Giske		Sweden
Prof Alasdair P. MacGowan	BSAC	United Kingdom
Dr. Johan W. Mouton	CRG	The Netherlands
Prof Soren gaterman	DIN	Germany
Dr Martin Steinbakk	NWGA	Norway
Dr Rafael Canton	MENSURA	Spain
Prof Luc Dubreuil	CA-SFM	France
Dr John Turnidge	NAC	Australia
Dr Ron Jones	USA	USCAST
Dr Jorge Sampaio	Brésil	EUCAST general committee

ECDC
EMA





A. Lefort



M.H. Nicolas



C. Soussy



F. Jehl



MC. Ploy



V. Cattoir



L. Dubreuil



P. Weber



- **19 membres**
- **16 microbiologistes et 3 cliniciens**, représentatifs de toutes les structures où l'antibiogramme est présent:

- Laboratoires de « ville »
- Laboratoires de CHG
- Laboratoires de CHU, Armées
- Institut Pasteur
- Faculté de Médecine
- Faculté de Pharmacie



E. Varon



P. Plésiat



V. Jarlier

Compétences complémentaires: Gram +, Gram -, interprétation phénotypique, biologie moléculaire, PK/PD, infectiologie, familles d'antibiotiques

- **3 CNR représentés** (staphylocoques, pneumocoques, R aux antibiotiques)



F. Caron



P. Courvalin



G. Lina



A. Merens

Manquent: T. Lambert, JP Bru, R. Bonnet

The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach

J. W. Mouton¹, D. F. J. Brown², P. Apfalter³, R. Cantón⁴, C. G. Giske⁵, M. Ivanova⁶, A. P. MacGowan⁷, A. Rodloff⁸, C.-J. Soussy⁹, M. Steinbakk¹⁰ and G. Kahlmeter¹¹

Clinical Microbiology and Infection, Volume 18
Number 3, March 2012

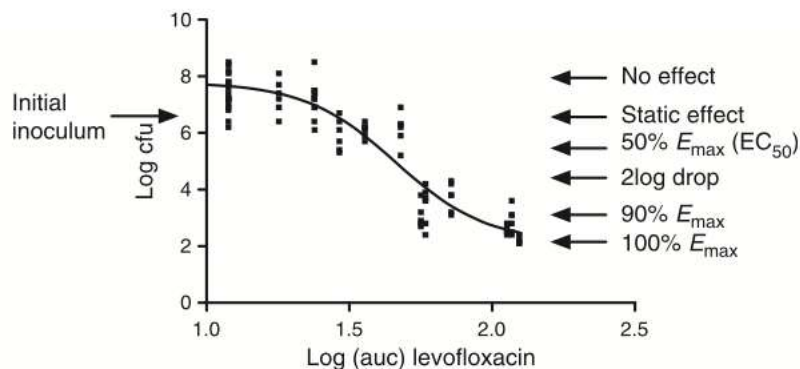
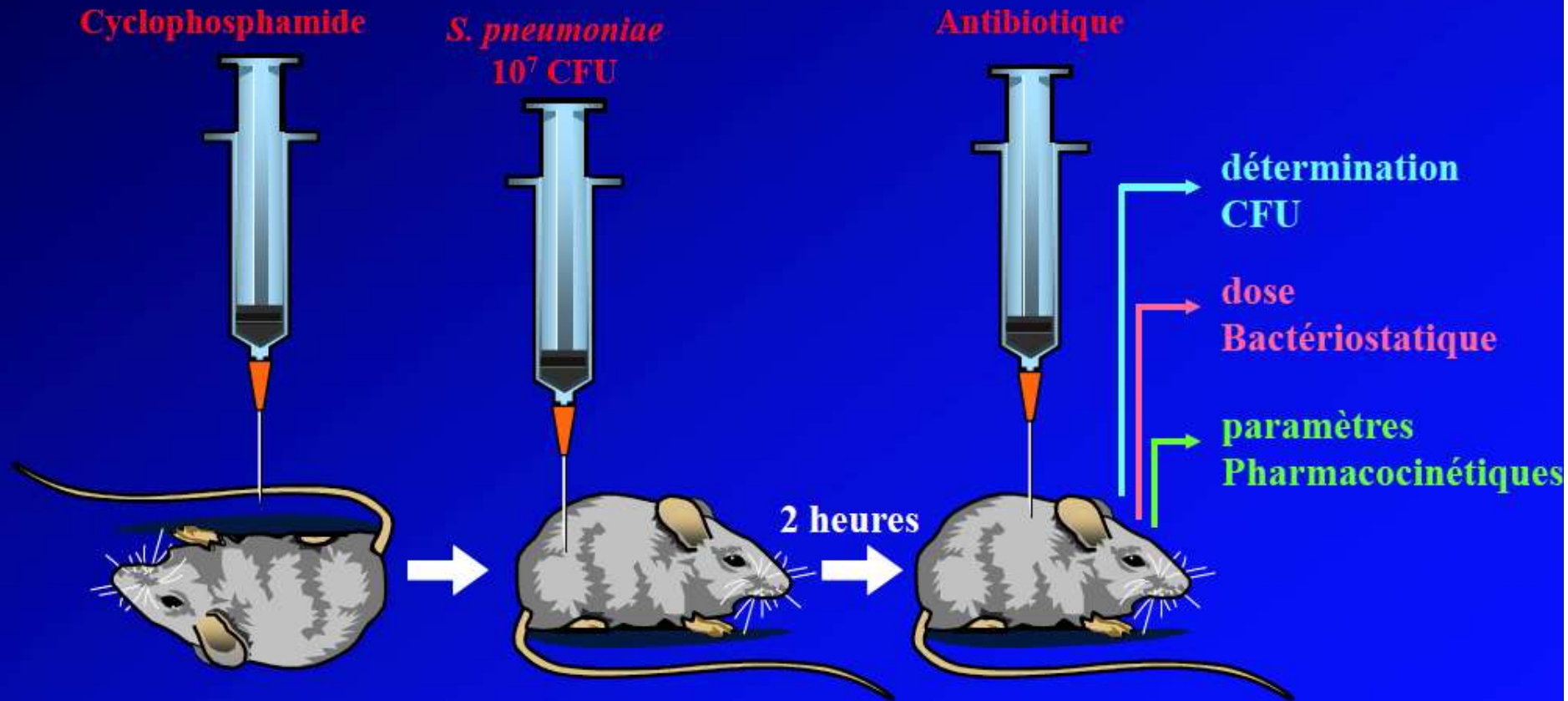


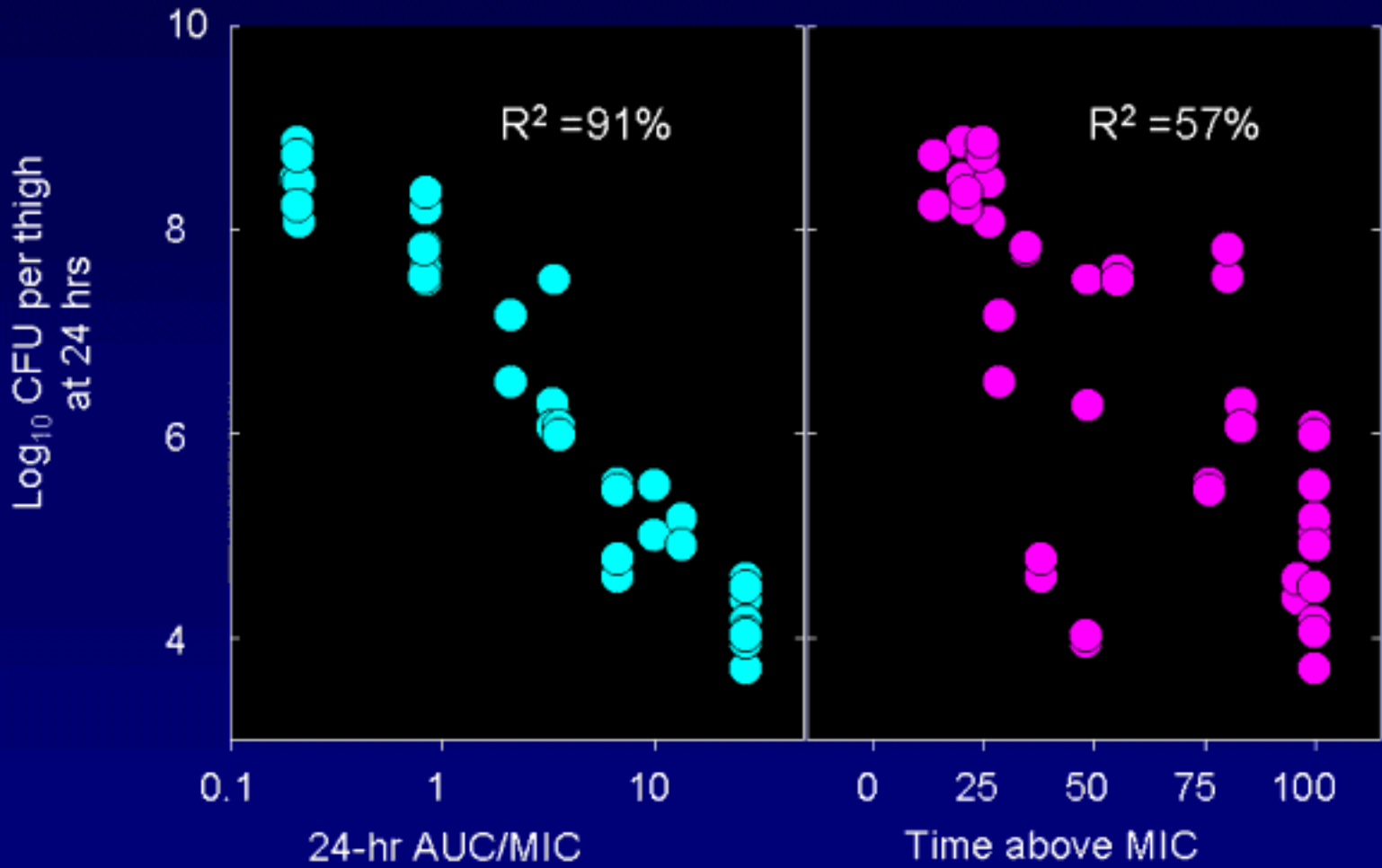
FIG. 2. Characteristic effect levels of a sigmoid dose–response relationship (example for levofloxacin). The plot shows the relationship between area under the curve for free agent (*f*AUC) and number of CFU after 24 h of treatment. The static effect line indicates the *f*AUC required to result in no net change in CFU after 24 h of treatment. The 2 log₁₀ drop indicates the *f*AUC required for a 100-fold reduction in CFU.

Modèle de l'infection de la cuisse de souris (*S.pneumoniae*)

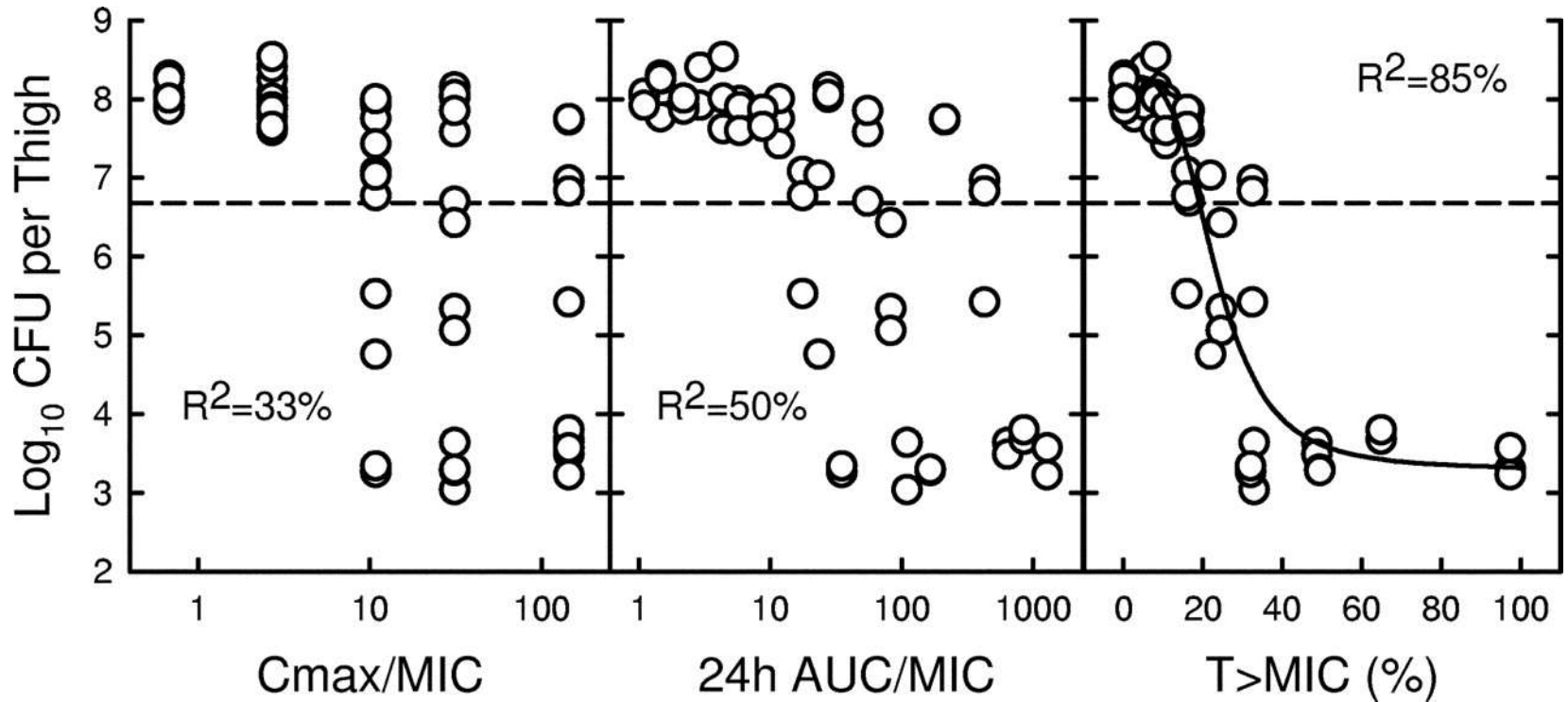


R.Garraffo Mai 2010

Predicting efficacy of quinolones: correlating efficacy of gemifloxacin against *K. pneumoniae* with PK/PD parameters

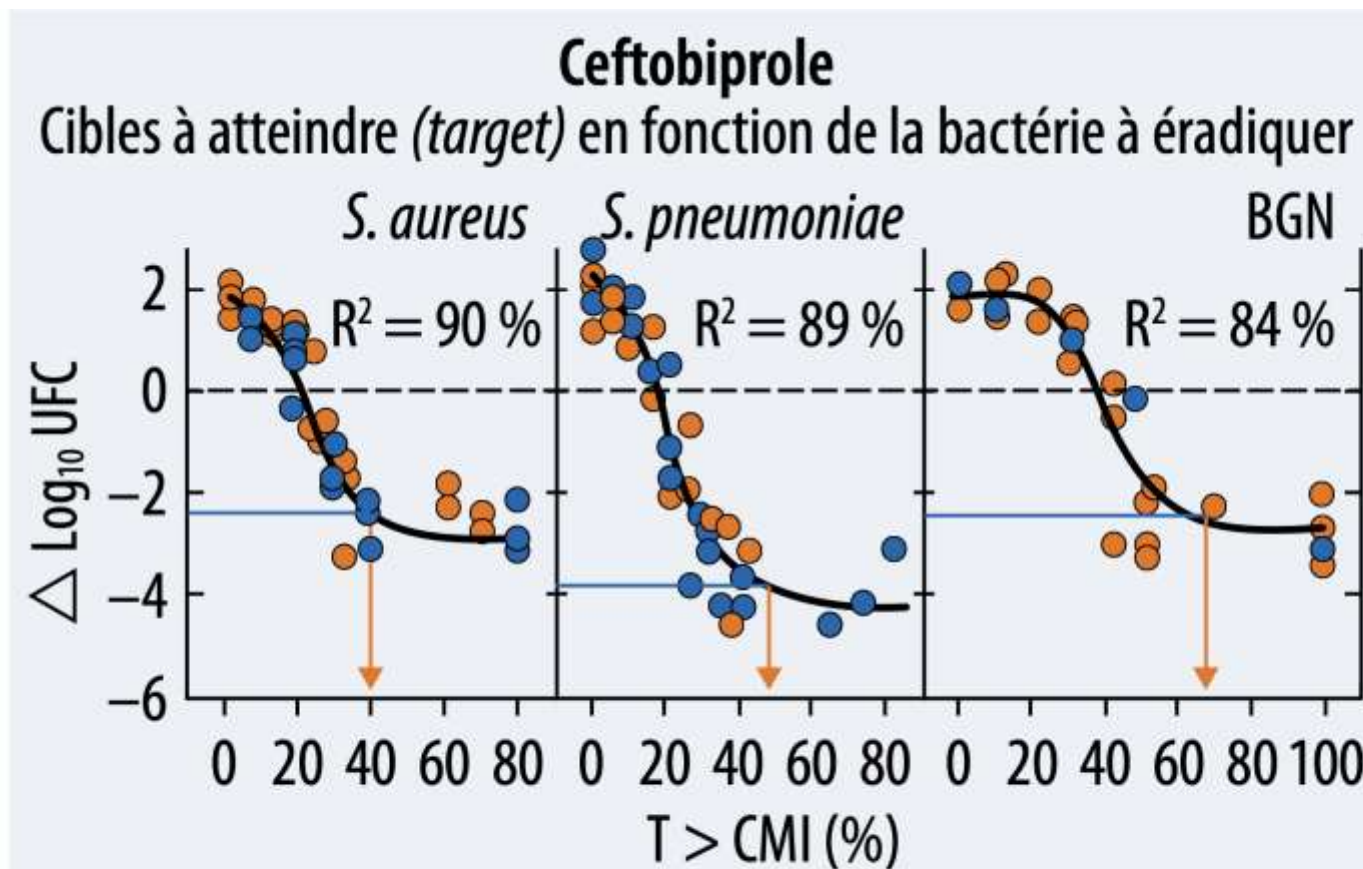


Corrélation entre les différents indices PK/PD et l'efficacité du **ceftobiprole** sur *S.aureus* 33591



W. A. Craig, and D. R. Andes AAC 2008;52:3492-3496

Corrélation entre l'indice PK/PD %T>CMI et l'efficacité du **ceftobiprole** sur différents genres bactériens

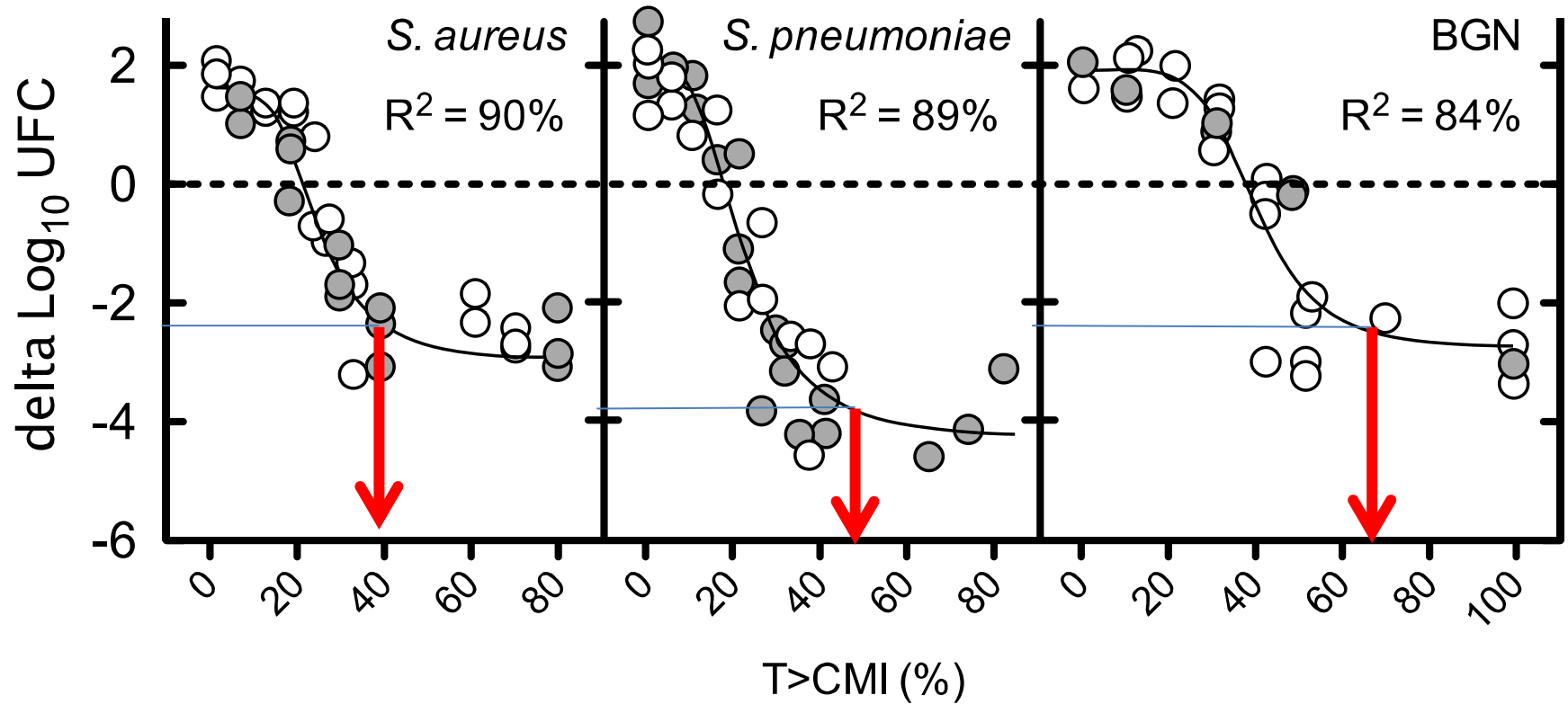


2 logs bactéricidie
si %T>CMI = 40 %

4 logs bactéricidie
si %T>CMI = 50 %

2 logs bactéricidie
si %T>CMI = 70 %

Corrélation entre l'indices PK/PD %T>CMI et l'efficacité du ceftobiprole sur différents genres bactériens

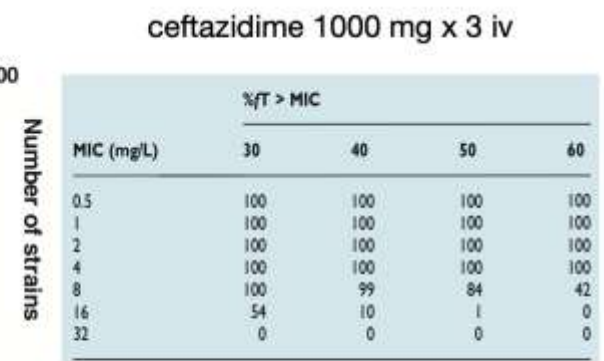
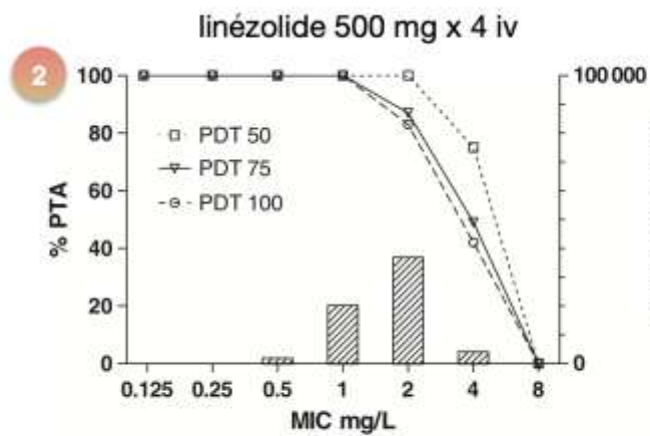
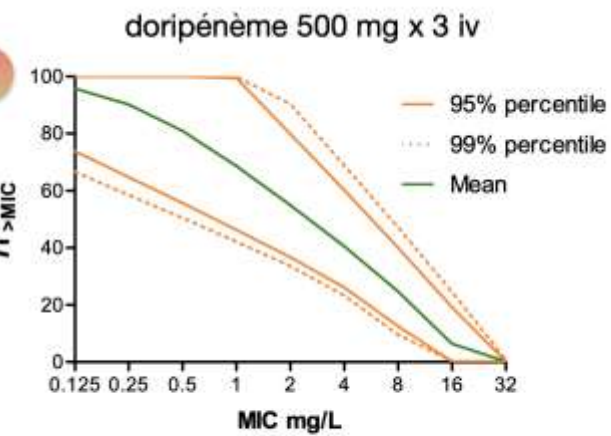


2 log
40%

4 log
50%

2 log
70%

Une autre représentation possible est la présentation graphique ou tabulaire



Levofloxacin breakpoint determination for *S. pneumo*

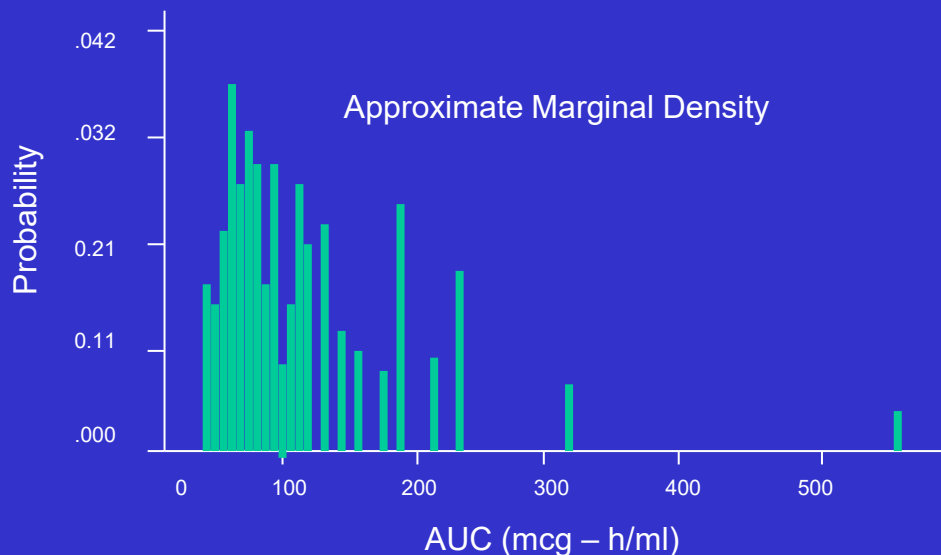
(Ambrose and Grasela, Diag. Microbiol Infect Dis 2000, 38, 151-157)

Step 1 : population PK model

Levo PK data were obtained from
172 acutely ill patients
500mg x 2 i.v.



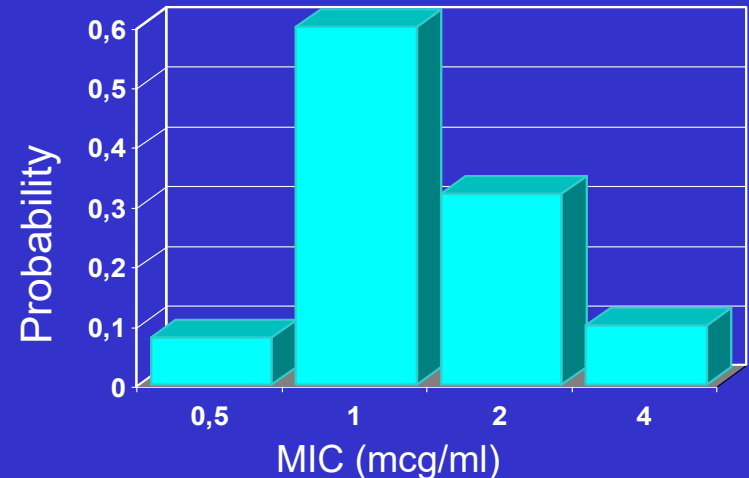
AUC probability distribution



Levo MICs were obtained from
1977 *S. pneumoniae* clinical
isolates (SENTRY program)



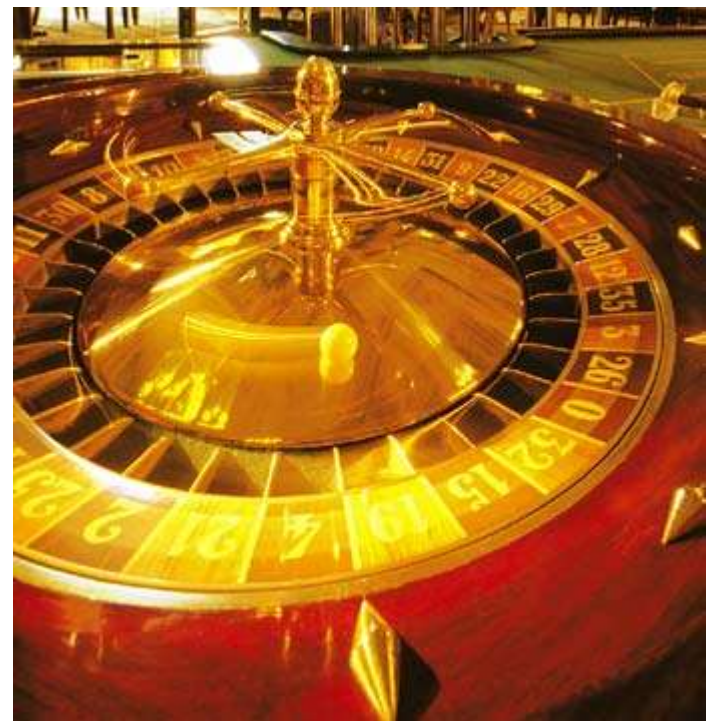
MIC probability distribution



On appelle méthode de Monte-Carlo toute méthode visant à calculer une valeur numérique et utilisant des procédés aléatoires, c. à. d. des techniques probabilistes.

- Développée lors de la II^d guerre mondiale par von Neumann et Ulam pour mettre au point la bombe atomique.

- Pourquoi Monte-Carlo ? Car les meilleures suites de nombres aléatoires sont données par la roulette des casinos...!



Use of Monte-Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of ceftobiprole

(Mouton JW et al. AAC, 2004, 48, 1713-1718)

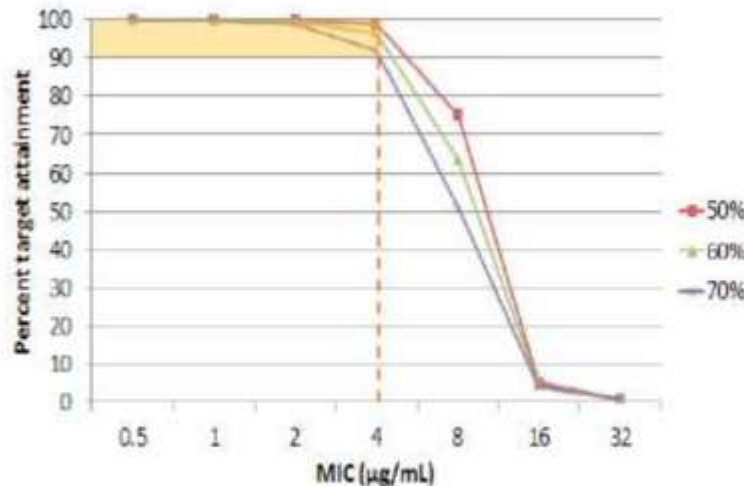
MCS. TARs for three dosing regimens and four targets

Ceftobiprole (mg/L)	TARs for 3 dosing regimens and 4 targets T>MIC (%)											
	500mg every 12h				500mg every 8h				750mg every 12h			
	30	40	50	60	30	40	50	60	30	40	50	60
0.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	72	100	100	100	100	100	100	100	99
4	100	59	1	0	100	100	99	79	100	100	78	15
8	0	0	0		80	13	0	0	69	3	0	0

PK/PD breakpoint

◆ Pool de données de phase 1 à 3

- ◆ Insuffisants rénaux (ph. 1)
- ◆ Patients de SI (ph. 1)
- ◆ Infections peau et parties molles compliquées (ph. 2)
- ◆ Pneumonies nosocomiales (ph. 3)



Muller *et al.*, AAC 2013 et AAC 2014.

TARs pour une posologie de 500mg / 8h
(perfusion de 2h)

Pour une cible $fT > CMI \geq 50\%$
et un TAR > 90% :

C.c. PK/PD = 4 mg/L

C.c. clinique

◆ Études de non-infériorité

- ◆ Essai en **double aveugle** (n=314) comparant **ceftobiprole** 500mg / 8h vs. **ceftriaxone** 2g / j ± **linézolide** 600mg / 12h
- ◆ Essai de phase 3 en **double aveugle** (n=781 pneumonies nosocomiales) comparant **ceftobiprole** 500mg / 8h vs. **ceftazidime** 2g / 8h ± **linézolide** 600mg / 12h

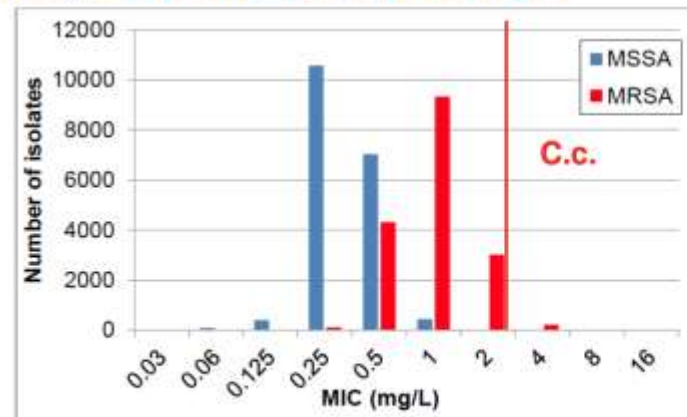
⊗ Aucune donnée pour des souches avec des **CMI de ceftobiprole > 2 mg/L**

Décision EUCAST

💡 Sur les bases de ce rationnel, depuis les 31 mars 2016 :

⊗ Pour *Staphylococcus aureus*, C.c. [ceftobiprole] = 2 mg/L

C.à.d : S si CMI \leq 2 mg/L
R si CMI $>$ 2 mg/L

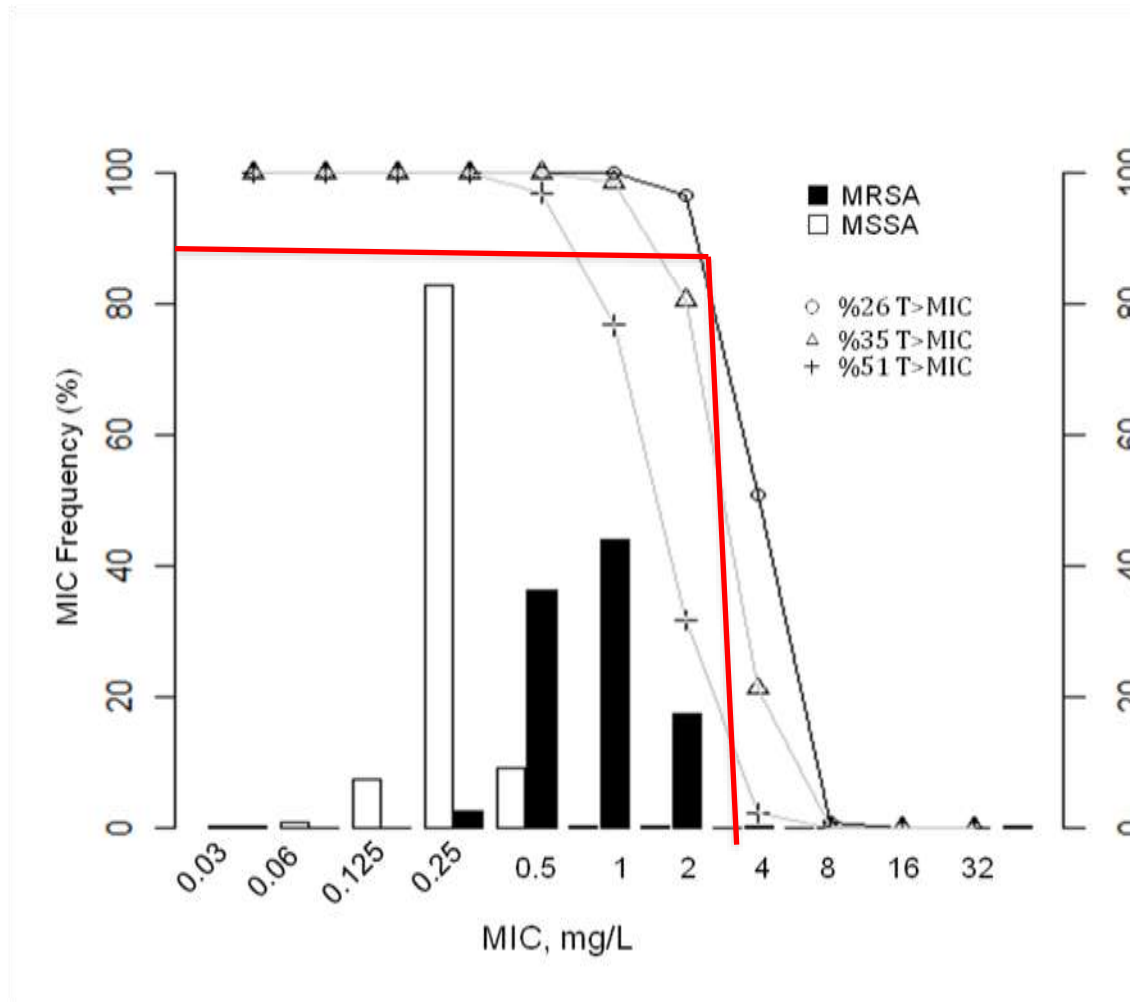


Ceftaroline

Target attainment simulations

Target attainment for patients with cSSTI with PK/PD target defined by the median value of the pre-clinical in murine thigh infection model

S. aureus 26% T>MIC supports a PK/PD target of 2 mg/L



PK/PD target based on pre-clinical studies

Median (min-max range) of the PK/PD target based on *in vivo* efficacy of Ceftaroline in the murine thigh and lung* infection models

Organism (N)	%T>MIC		
	Stasis	1 log kill	2 log kill
<i>Staphylococcus aureus</i> (N=4)	26 (15-36)	35 (18-44)	51 (23-56)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (N=5)	35 (29-52)	44 (33-59)	51 (36-64)
<i>Enterobacteriaceae</i> * (N=5)	32 (15-37)	44 (24-57)	53 (50-58) ⁺

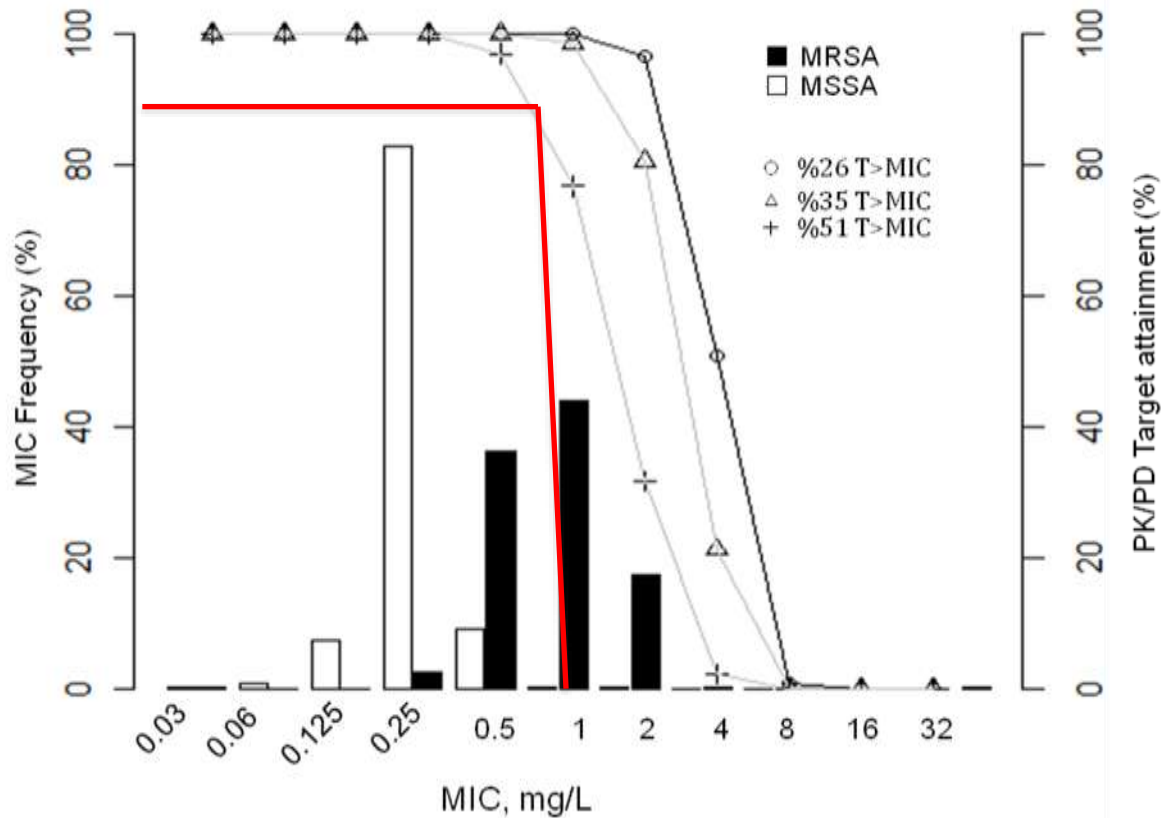
⁺ N=3

Study P0903-M-003 (2004); Andes and Craig, (2006) AAC 50: 1376-1383

Target attainment simulations

Target attainment for patients with cSSTI with PK/PD target defined by the median value of the pre-clinical in murine thigh infection model

S. aureus 51% T>MIC (2 log bactericidal) supports a PK/PD target of 1 mg/L



cSSTI: clinical & microbiological success by MIC

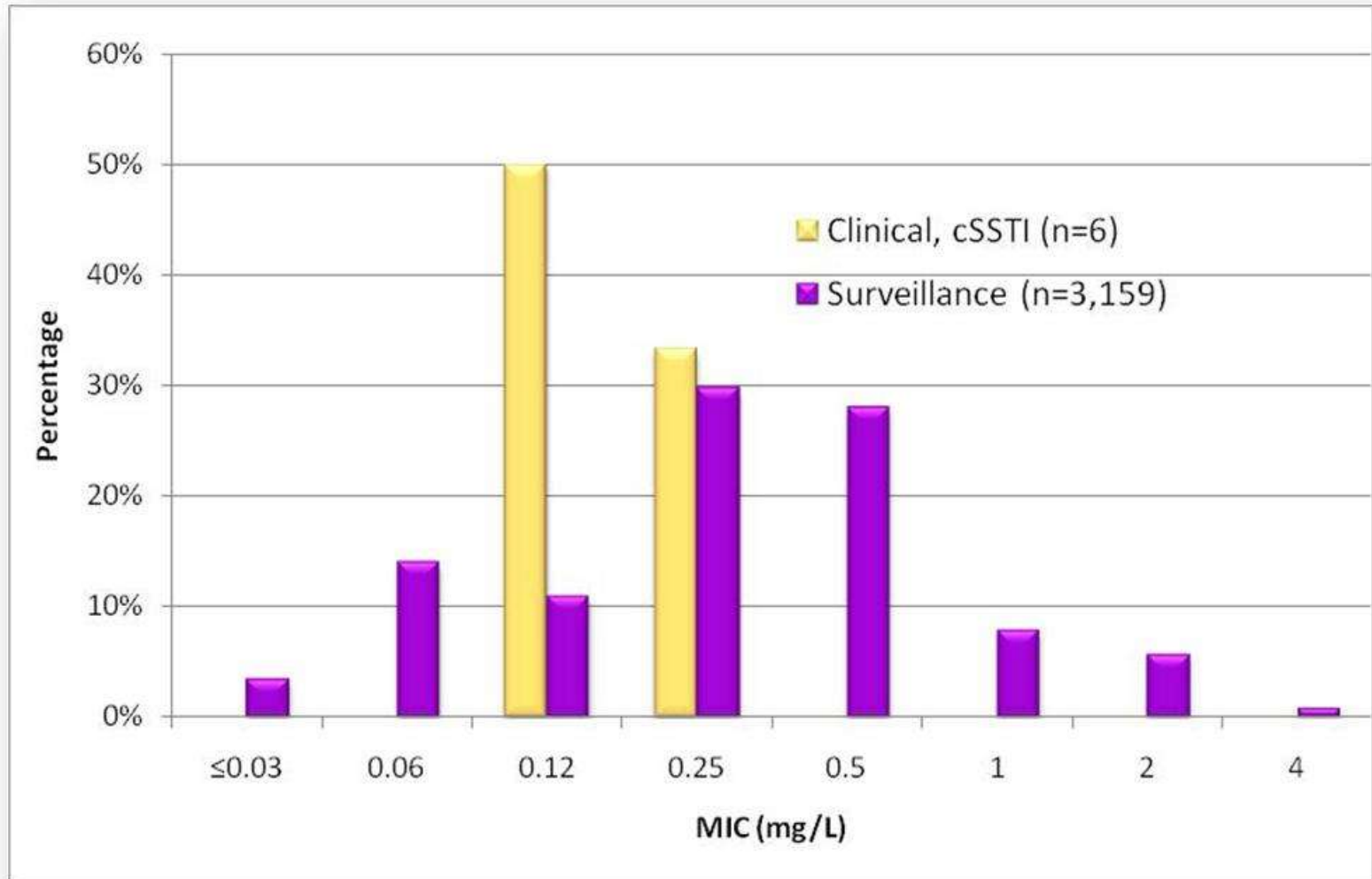
Combined Studies P903-06 and P903-07: Gram-positive pathogens

MIC (mg/L)	<i>S. aureus</i> (all) n/N(%)	MRSA n/N(%)	MSSA n/N(%)	β Streptococci n/N(%)
≤0.004	-	-	-	64/64 (100.0)
0.008	-	-	-	18/19 (94.7)
0.015	-	-	-	12/12 (100.0) 11/12 (91.7)
0.03	-	-	-	5/5 (100.0)
0.06	3/3 (100.0)	-	3/3 (100.0)	-
0.12	72/79 (91.1) 73/79 (92.4)	-	72/79 (91.1) 73/79 (92.4)	-
0.25	148/156 (94.9) 149/156 (95.5)	18/18 (100.0)	130/138 (94.2) 131/138 (94.9)	-
0.5	102/109 (93.6)	101/108 (93.5)	1/1 (100.0)	-
1	11/11 (100.0)	11/11 (100.0)	-	-
2	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)	-	-
Total*	338/362 (93.4) 340/362 (93.9)	132/141 (93.6)	206/221 (93.2) 208/221 (94.1)	99/100 (99.0) 98/100 (98.0)

**Microbiological success n/N(%), Clinical or clinical and microbiological success n/N(%)
(per isolate response, not per patient)**

*For isolates with susceptibility results available

Coagulase-negative staphylococci

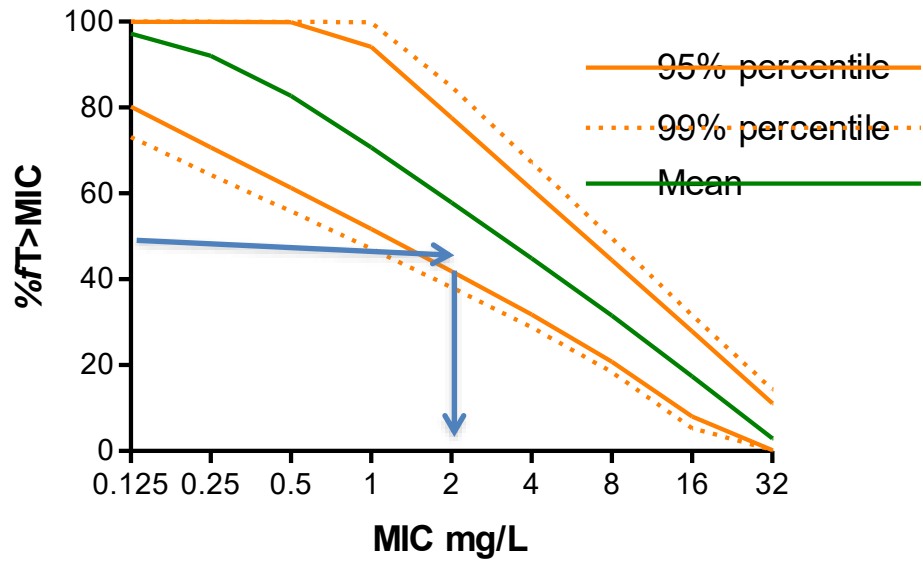


Carbapénèmes. EUCAST PTA = 55%

5. Pharmacodynamics (PD)				
Index	Various	Various	Various	Model
	<i>Enterobacterales</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>
%T>MIC for bacteriostasis	25-40	25-40	15-20	10-30
%T>MIC for 1-log ₁₀ reduction	35-55	35-55	25-40	15-40
%T>MIC for 2-log ₁₀ reduction	54	54		
Comments	<ul style="list-style-type: none"> • Pk/Pd data for carbapenems are presented as class effects. There are no indications that the Pk/Pd properties differ between carbapenem agents. • Cells are left empty when data are not readily available. 			
References	<ul style="list-style-type: none"> • DeRyke CA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:1481. • Li C, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:1725 • Maglio D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:276 • Xuan D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2990 • Andes D, et al. ICAAC 2003 abstr. A308 • Takata T, et al., J Infect Chemother 2004; 10:76 • Sugihara K, et al. ICAAC 2008 abstr. A027 • MacGowan AP et al, Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52: 1401-06 			

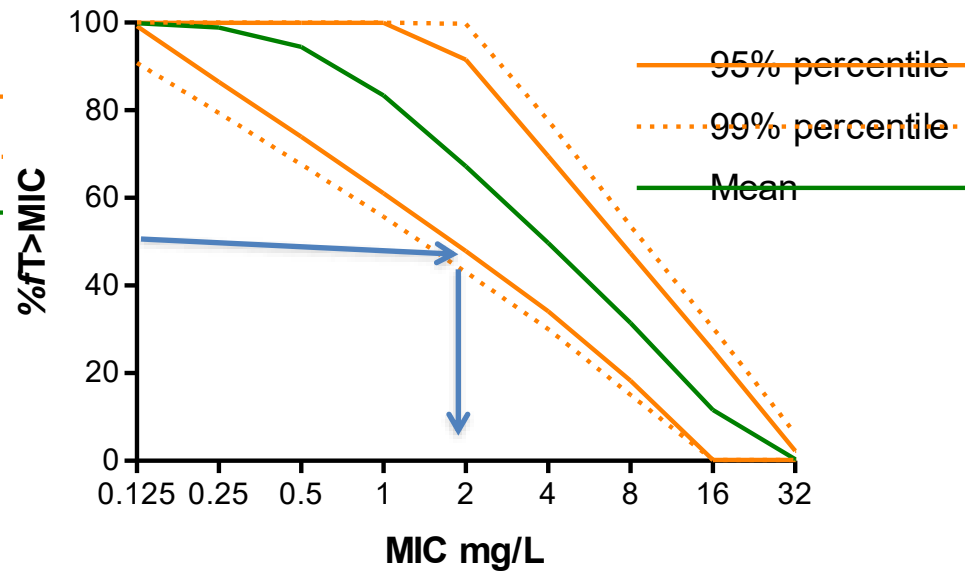
Monte Carlo simulations of imipenem 1000 mg x 3 iv and 500 mg x 4 iv

imipenem 1000 mg x 3 iv



2

imipenem 500 mg x 4 iv



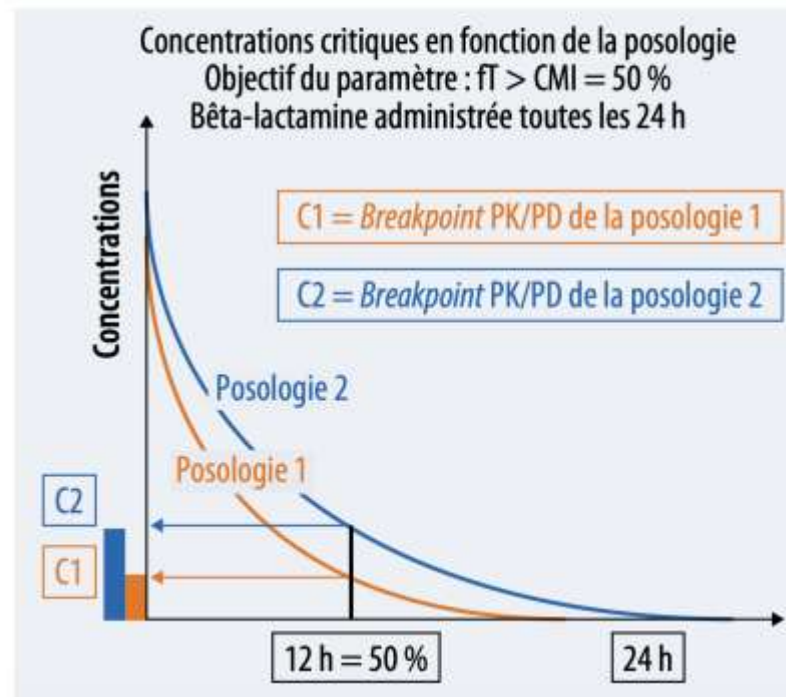
2

Table 1: Breakpoints (mg/L) for different dosing regimens of carbapenems, taking into account the ECOFFs of various species.

Drug	Dose freq x mg	Breakpoint at 40-50% fT>MIC mg/L	Breakpoint <i>P. aeruginosa</i>	Breakpoint <i>Acinetobacter</i>	Breakpoint Enterobacteriaceae / <i>Proteus</i>
Doripenem	3 x 500	1	1	1	1
	3 x 1000	2	2	2	2
Ertapenem	1 x 1000	0.5	-	-	0.5
Imipenem	3 x 500	1	-	1	1/4
	4 x 500	2	-	1	2/4
	3 x 1000	2	-	1	2/4
	4 x 1000	4	4	4	4
Meropenem	3 x 500	1	-	-	1
	3 x 1000	2	2	2	1
	3 x 2000	4	4	4	4

Calcul des breakpoints PKPD « non spécifiques d'espèces »

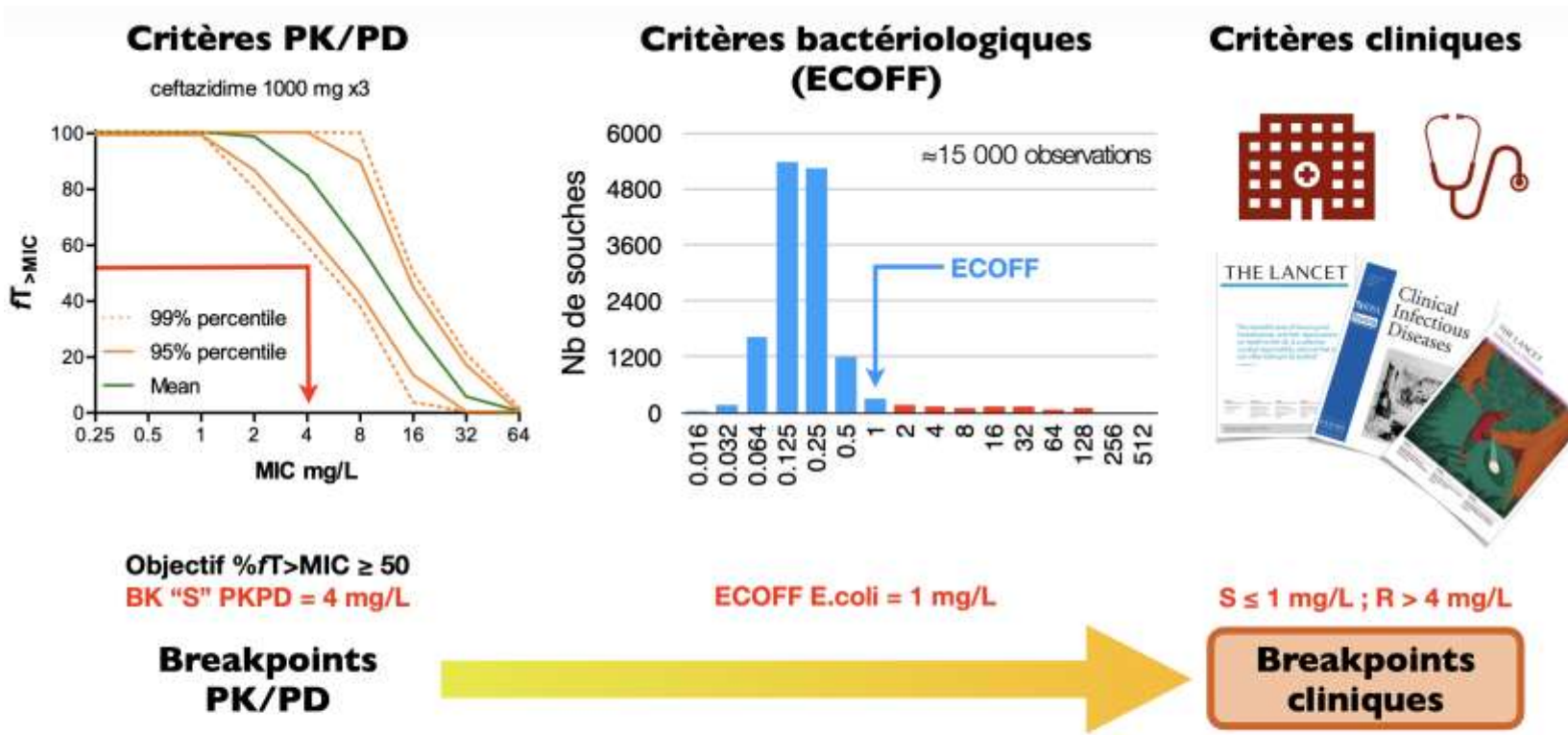
- exemple pour un antibiotique dont le paramètre clé est le $T > CMI$
- détermination de la CMI maximale que peuvent prendre les souches pour être « sensibles »
 - ☆ calcul de la CMI max pour poso « standard »
 - ☆ calcul de la CMI max pour « forte poso » (si elle existe)



Attitude CA-SFM , CLSI

Attitude EUCAST → 2021. Ecoff = S breakpoint et PK/PD forte exposition = R breakpoint

2025 --→ When there is no breakpoint ECOFF R breakpoint



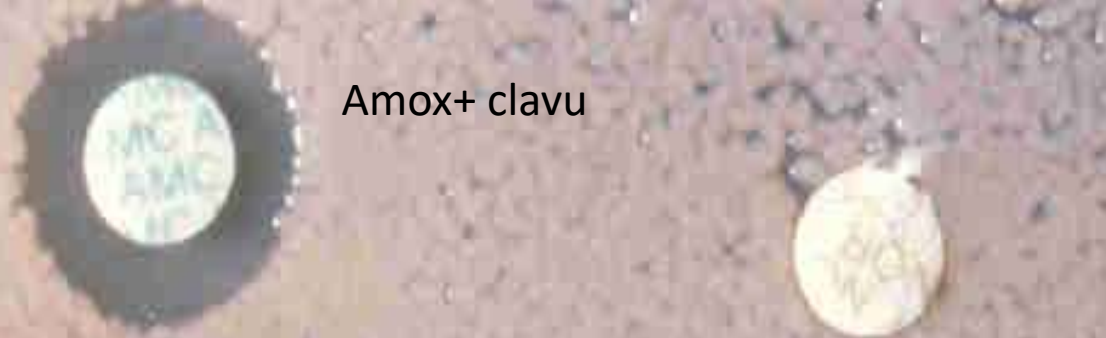
Enterobacterales	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Ceftazidime	1	4		10	22	19	

Concentrations critiques en fonction de la posologie: concentrations critiques PK/PD

	CC	Poso		CC	Poso
Céfotaxime	1	1g x 3	-	Ciprofloxacin orale	0.5 500mg x 2
	2	2g X 3			
Céfepime	4	2g x 2		1	750 mg x 2
	8	2g x 3		Ciprofloxacin IV	0.5 400 mg x 2
Ceftriaxone	1	1g x 1		1	400 mg x 3
	2	2g x 2			
Méropénème	2	1g x 3			
	8	2g x 3		Lévo floxacin orale ET IV	1 500 mg x 1
Imipénème	2	500mg x 4		2	500 mg x2
	8	1g x 4			



Amox+ clavu



BLSE



Céfotaxime



céfoxitine

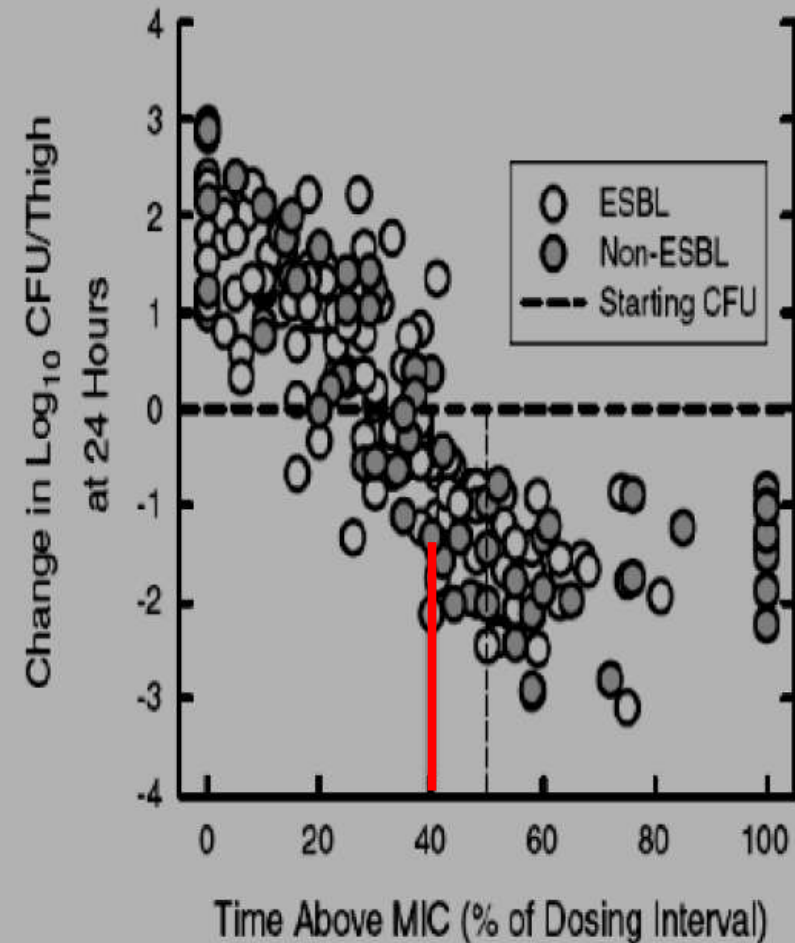


In vitro

A white mouse is shown in a wire cage. The cage floor is covered with light-colored wood shavings. The mouse is positioned in the center of the frame, facing right. The text "In muride" is overlaid on the mouse's body in a yellow, italicized font. The cage's metal bars are visible in the background.

In muride

A murine thigh infection model for evaluation of activity of 3rd GC according to MIC



The % T>MIC was predictive of activity of 3rd/4thgen. cephalosporins against ESBL and non ESBL groups

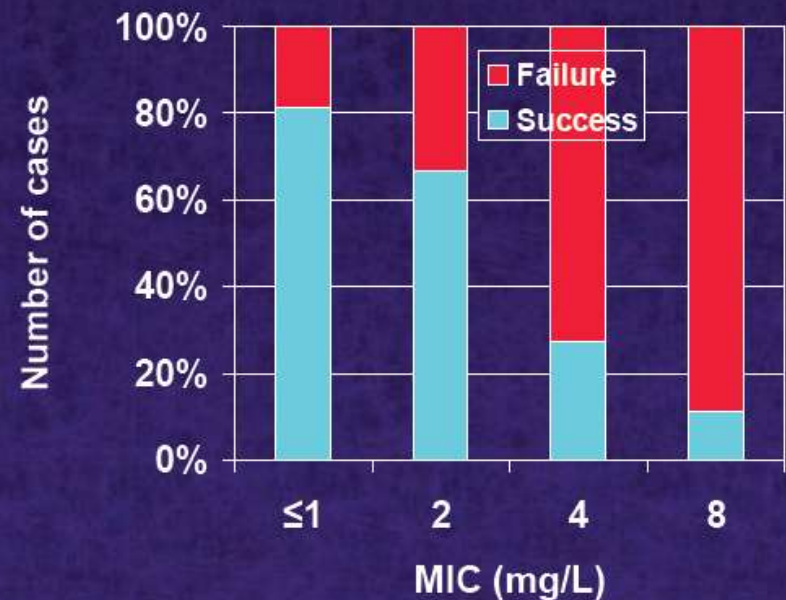
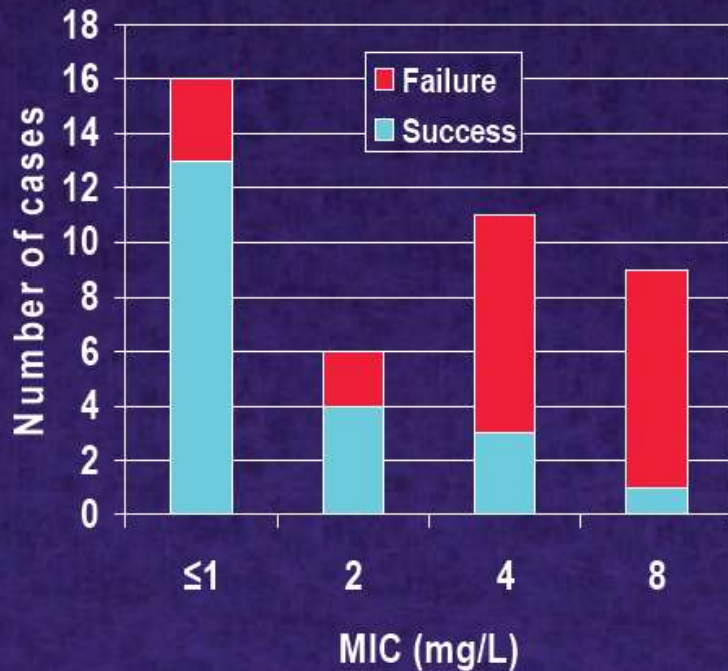
The β -lactam MIC of an ESBL-producing isolate can be used to predict likely human outcomes from PK/PD models

In homine



Outcome versus 3GC MIC

Septicaemia from *Klebsiella* spp and *E. coli* with ESBLs



Data from Paterson et al JCM 2001; 39:2206; Kim et al AAC 2002; 46:1481; Wong-Beringer et al CID 2002; 34:135; Kang et al AAC 2004; 48:4574; Bhavnani et al DMID 2006; 54:231

Interpretive rules: β -lactams & Enterobacteriaceae

Monte-Carlo simulations and target attainment rates (TAR) for intravenous ceftriaxone 2 g every 24 h

TAR at $T > MIC$ (30% for ceftriaxone) for a static to one log pathogen kill at 24 h is taken to be most predictive of outcomes in humans

MIC (mg/L)	TAR at $T > MIC$ rates of				
	20%	30%	40%	50%	60%
0.25	100	100	97	55	6
0.5	100	100	72	9	0
1.0	100	90	16	0	0
2.0	99	29	1.0	0	0
4.0	54	0	0	0	0

EUCAST
breakpoints
 ≤ 1 mg/L / > 2 mg/L

Si CMI 2mg/L ceftriaxone 4g/j

EUCAST expert rules v2

2010

Ceftazidime and cefepime
R breakpoint were reduced
from >8 mg/L to >4 mg/L



Cefalosporins	EUCAST	
	S (\leq)	R ($>$)
Cefotaxime	1	2
Ceftazidime	1	4
Cefepime	1	4



**Report as found regardless of the presence
of a resistance mechanism (ESBL or other)**

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 1.3, January 5, 2011

1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL and plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. **In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.**

Argumentaire pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3^e génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries

Des échecs cliniques ont été rapportés par Paterson et al. lors de l'utilisation de C3G pour le traitement des infections bactériémiques dues à des **Klebsiella pneumoniae productrices de BLSE et catégorisées S aux C3G ou AZT** selon les critères du CLSI ($CMI \leq 8 \text{ mg/L}$).

Ces échecs ont principalement été observés lorsque la CMI de la C3G ou de l'AZT utilisé dans le traitement était $\geq 2 \text{ mg/L}$.

Dans cette étude la recherche de la production d'une BLSE (test de synergie) n'avait pas été faite au moment de la mesure de la sensibilité aux antibiotiques par le laboratoire et la catégorisation S aux C3G et/ou AZT des souches reposait sur la lecture brute du test de sensibilité aux antibiotiques.

Compte tenu du fait que des tests de détection des BLSE ne sont pas systématiquement appliqués, une façon de prévenir les échecs cliniques liés aux souches productrices de BLSE non détectées est **d'abaisser la concentration critique basse à 1 mg/L** en accord avec la pharmacodynamie et les paramètres de distribution des CMI des C3G et AZT chez les entérobactéries.

EN RESUME

- Rechercher la production d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Ne plus faire d'interprétation des résultats bruts obtenus vis-à-vis des céphalosporines de 3^e génération (C3G) et l'aztréonam (AZT) pour les souches productrices de BLSE = catégoriser les souches en S, I, R sur la base du résultat brut.
- Si une souche productrice de BLSE est catégorisée « S » à une C3G ou à l'AZT, et si cette C3G ou l'AZT est utilisé pour traiter l'infection due à la souche productrice de BLSE, déterminer la CMI de la C3G en question ou de l'AZT.

Interprétation pour les céphalosporines et l'aztréonam Enterobactérales groupe 3

Pour les Enterobacterales du groupe 3 (*Citrobacter freundii* complex, *Enterobacter cloacae* complex, *Hafnia spp.*, *Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia spp.* et *Serratia marcescens*), l'utilisation des céphalosporines de 3e génération (C3G) expose au risque de sélection de mutants résistants, ce qui n'est pas le cas des céphalosporines de 4e génération (C4G) en raison de l'absence d'hydrolyse par les céphalosporinases, quel que soit leur niveau de production.

Si une Enterobacterales du groupe 3 est sensible in vitro au céfixime, au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, préciser en commentaire que « l'utilisation en monothérapie des céphalosporines de 3e génération (céfixime, céfotaxime, ceftriaxone, ou ceftazidime) est déconseillée » et qu'il faut « privilégier l'utilisation des céphalosporines de 4e génération (céfépime) » [...].

2025 On revient en arrière !

Certaines souches d'Enterobacterales productrices de BLSE peuvent apparaître « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G, à l'aztréonam, ou aux C4G. Plus rarement, certaines souches hyperproductrices d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique peuvent également apparaître « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G ou à l'aztréonam. [...] Dans ces situations, le CA-SFM recommande d'interpréter les résultats bruts : · **pour les souches productrices de BLSE**, il est recommandé d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, aux C4G ou à l'aztréonam ; · **pour les souches hyperproductrices d'une céphalosporinase**, il est recommandé d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G ou à l'aztréonam.

Ce changement conceptuel important par rapport aux précédentes années a pour objectif principal d'assurer l'adéquation des résultats rendus avec les recommandations actuelles de traitement (**ESCMID/IDSA**). **L'arsenal thérapeutique disponible est bien plus large** actuellement qu'en 2011 (date à partir de laquelle il avait été demandé d'abandonner les règles de lecture interprétative).

Enfin, l'application de règles de lecture interprétative pour les céphalosporines et l'aztréonam en cas de souche productrice de BLSE ou hyperproductrices d'une céphalosporinase est **également cohérente** avec les règles interprétatives déjà introduites en 2022 pour les carbapénèmes en cas de souche productrices de carbapénémases et les règles interprétatives pour les C3G en cas de souche OXA-48-like.

Les Enterobacterales productrices d'une carbapénémase (EPC) de type OXA-48-like peuvent apparaître sensibles aux C3G : cependant, au vu du manque de données cliniques actuellement disponibles dans la littérature, il semble prudent d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfotaxime ou à la ceftriaxone pour les souches OXA-48-like, car cette carbapénémase hydrolyse faiblement ces molécules.

En revanche, les OXA-48-like n'hydrolysent pas la ceftazidime, ni le céfépime, ni l'aztréonam, qui peuvent donc être rendues en fonction des valeurs critiques habituelles **sans interprétation**

MICs of beta-lactams for selected ESBL

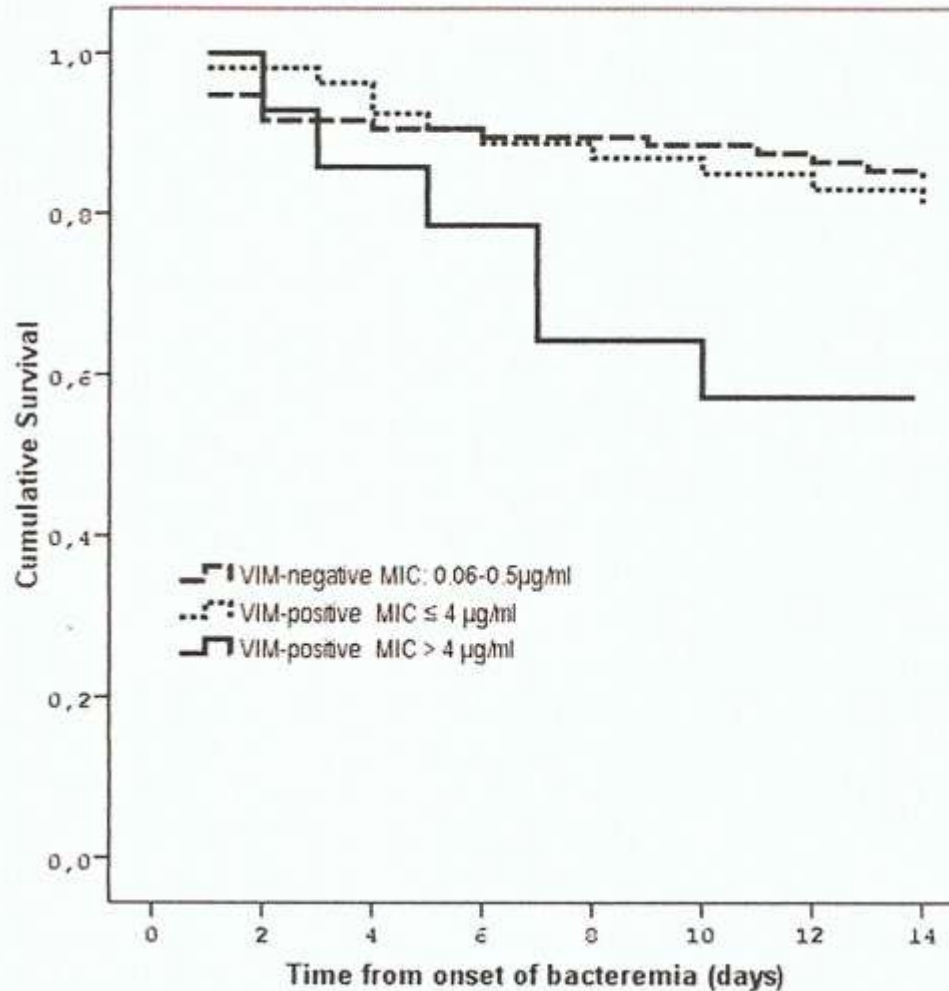
ESBL	MIC (mg/L)			
	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam
CTX-M-1	64	0.5	16	16
CTX-M-15	256	128	32	128
CTX-M-16	16	8	2	8
TEM-3	2	8	0.5	1
SHV-2	1	8	0.5	0.5

R. I. S

Pour les souches hyperproductrices d'une céphalosporinase pas uniquement groupe 3 , il est recommandé d'interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, à l'aztréonam, ou à la pipéracilline-tazobactam.

**Klebseilla
productrice
de VIM**

Classe B



**Klebsiella
VIM**

**On traite
jusque 4
mg/L**

FIG. 1. Kaplan-Meier curves of survival probability of patients with *K. pneumoniae* bloodstream infections according to susceptibility of the infecting organism to carbapenems. Patients infected with a VIM-positive organism for which the MICs of both imipenem and meropenem were $>4 \mu\text{g/ml}$ were more likely to die than those infected with a VIM-positive carbapenem-susceptible or VIM-negative organism (log rank = 6.27, $P = 0.044$).

Interprétation et règles pour les carbapénèmes si OXA 48

Certaines souches d'Enterobacterales productrices de carbapénémases (EPC), notamment OXA-48-like et VIM, peuvent apparaître « sensibles à posologie standard » aux carbapénèmes. Dans ce cas, le CA-SFM recommande de les interpréter comme « sensibles à forte posologie » pour l'imipénème et le méropénème.

Un commentaire doit accompagner les résultats pour l'ertapénème (interprété comme sensible) ainsi que pour l'imipénème et le méropénème (interprétés comme sensibles à forte posologie), précisant que les carbapénèmes doivent être utilisés en association avec une autre molécule active.

Si carbapénémase OXA-48 : rendre céfotaxime et ceftriaxone R !

Trop peu de données cliniques chez l'homme pour l'efficacité vs risque d'échec
Étude chez la souris → près de 100 % de mortalité si utilisation du céfotaxime (mais ok pour ceftazidime)

la « part » clinique: importance de la CMI

Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters.

[Lee NY](#), [Lee CC](#), [Huang WH](#), [Tsui KC](#), [Hsueh PR](#), [Ko WC](#).

Clin Infect Dis ; 2012

En 2012 le break point clinique du **céfépime** aux USA était de
8 mg/L

La CMI maximum associée à un succès thérapeutique est de
1 mg/L

Importance de la clinique

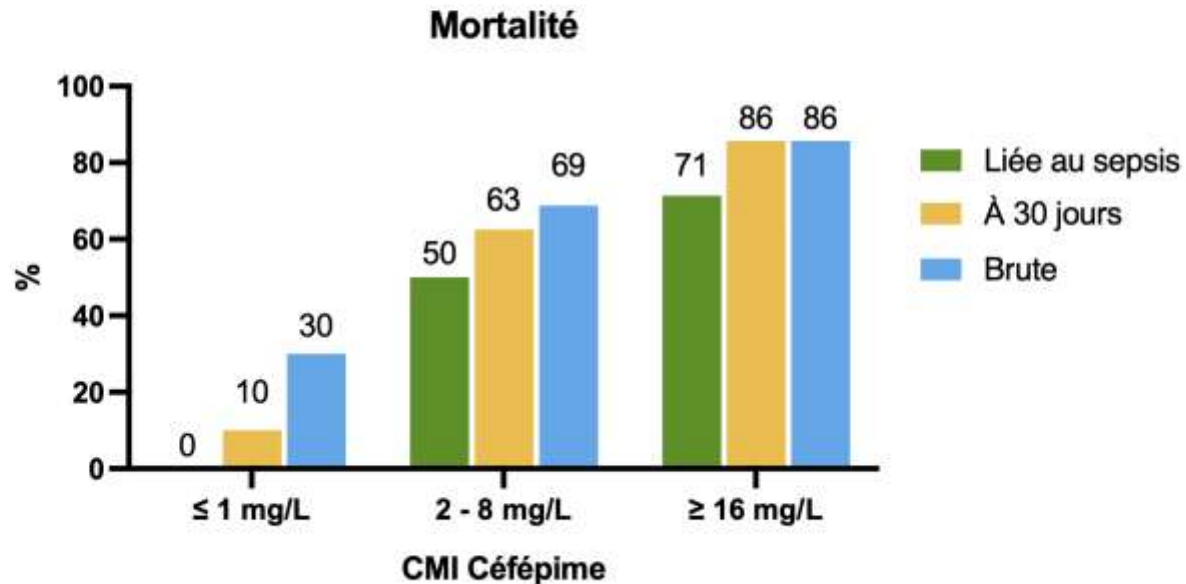
Etudes des échecs/succès cliniques en fonctions des CMI des bactéries responsables: **recherche de la CMI frontière.**

- **Paterson DL:** Outcome of **cephalosporin** treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing ESBL: implication for the clinical microbiology laboratory.
JCM; 2001; 6: 2206-2212. **K. pneumoniae CMI < 2 mg/L**
- **Lee NY et al:** **Cefepime** therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible (!!) ESBL producing enterobacteriaceae: MIC matters
CID, 2013 **CMI maximum : 1mg/L (USA = 8 !)**
- **Patel et al:** Clinical outcome of enterobacteriaceae infections stratified by **carbapenems** MICs **JCM, 2015** **CMI maximum: 1 mg/l**
- **Ribak et al.:** **Vancomycin** therapeutic guidelines, summary of consensus recommendations **CMI > 2: problèmes tolérance**
CID, 2009,49:325-328

Breakpoints céfépime CLSI

- Valeur du breakpoint « S » CLSI 2011 = 8 mg/L ...
- Lee 2011, Taïwan

2002-2007, 33 bactériémies E-BLSE, TT céfépime, mortalité signif + faible si CMI \leq 1 mg/L

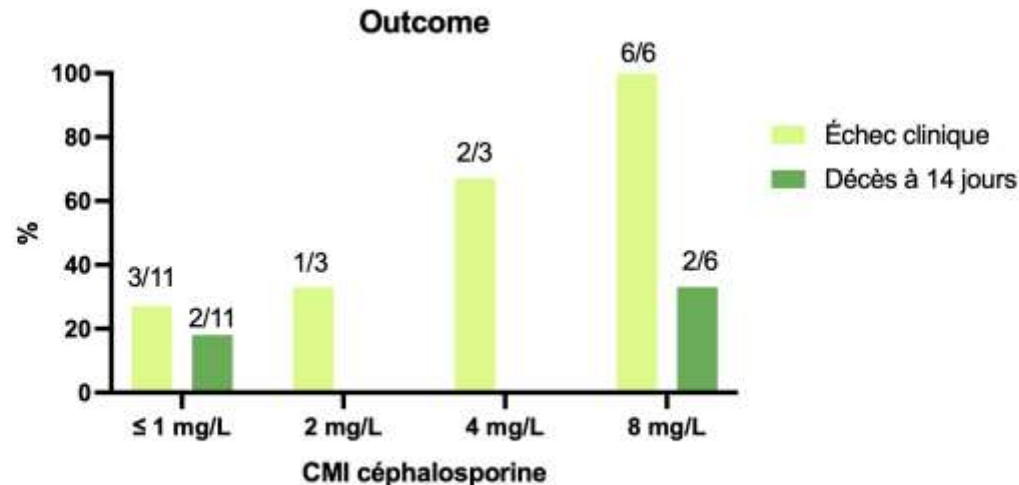


Révision en 2012 du **breakpoint céfépime : 8 → 2 mg/L** (EUCAST et CA-SFM = 1 mg/L)

Breakpoints C3G & aztréonam CA-SFM

- Valeur du breakpoint « S » CA-SFM 2007 = 4 mg/L ...
- PKPD : difficile d'obtenir résiduelles optimales (4 à 8x CMI = 32 mg/L) pour infection sévères
- Bactério (distribution des CMI) : bcp de souches BLSE catégorisées S avec un breakpoint à 4
- Clinique : Paterson 2001, USA

32 bactériémies Kp,TT C3G, échecs cliniques + fréquents si CMI entre 2 et 8 mg/L



Révision en 2008 des **breakpoints C3G & ATM** : 4 → 1 mg/L

Pour les Entérobactéries BLSE

Antibiotiques	CLSI		EUCAST - CASFM	
	CMI (mg/L)		CMI (mg/L)	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Ceftolozane-tazobactam	2	8	1	1
Ceftazidime-avibactam	8	8	8	8

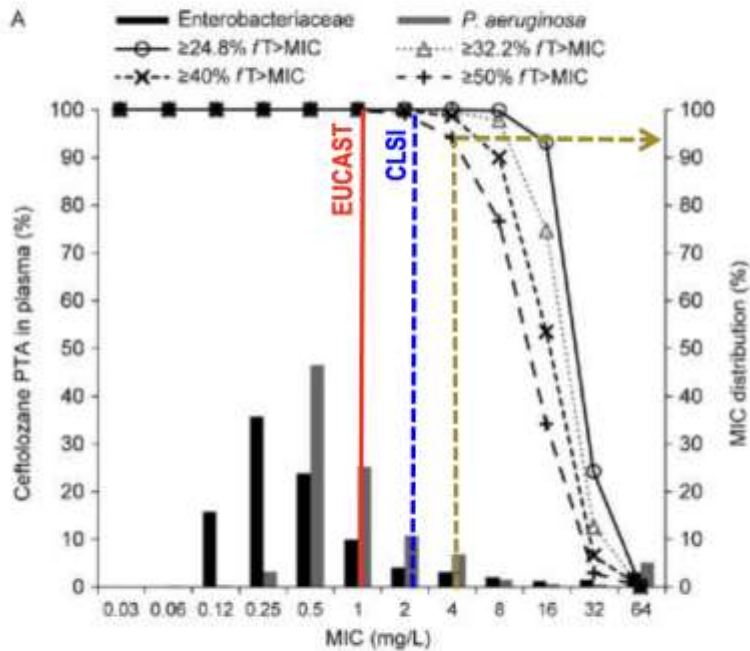
A la valeur du break point pour chacune des molécules, les **Probabilité of Target Attainment** sont identiques (>90%)

MAIS, quel est le **niveau de sécurité pour chacune des molécules**

pour une souche caractérisée par une CMI égale au break-point, sachant que la précision de la mesure d'une CMI est de au moins une dilution?

Sécurité élevée pour le ceftolozane-tazobactam

Posologie 1.5g en 1h x 3



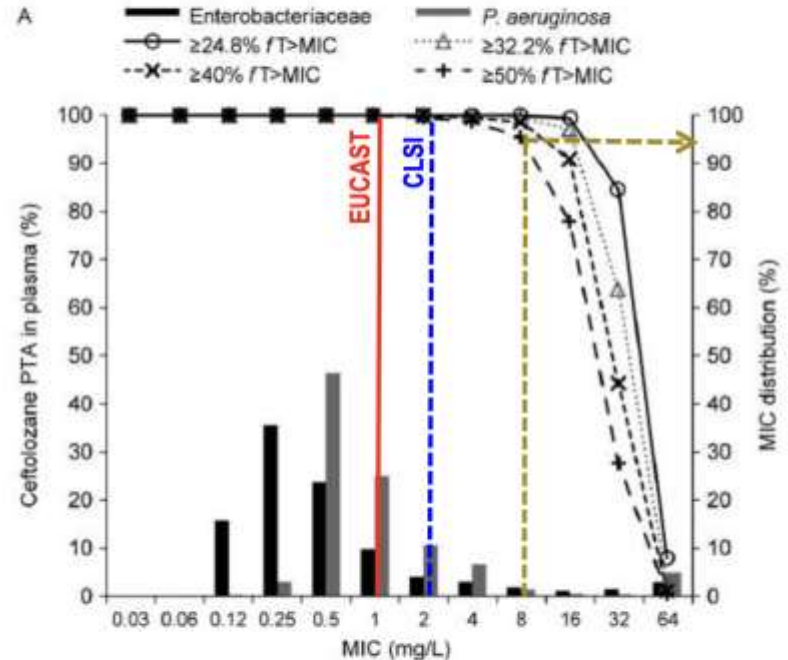
2 dilutions de sécurité

1 dilution de sécurité

EUCAST

CLSI

Posologie 3g en 1h x 3



3 dilutions de sécurité

2 dilutions de sécurité

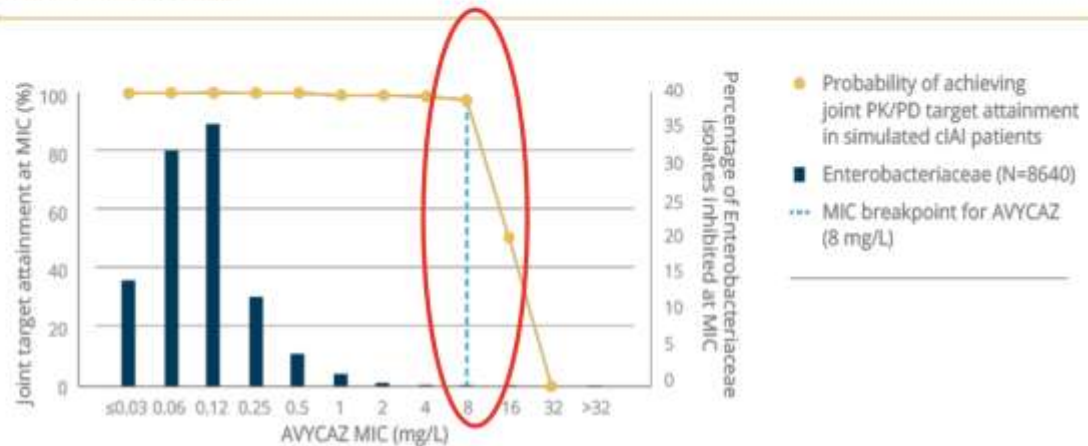
Pas de sécurité pour ceftazidime-avibactam

Bensman TJ, AAC, 2017

Posologie 2.5g en 2h x 3

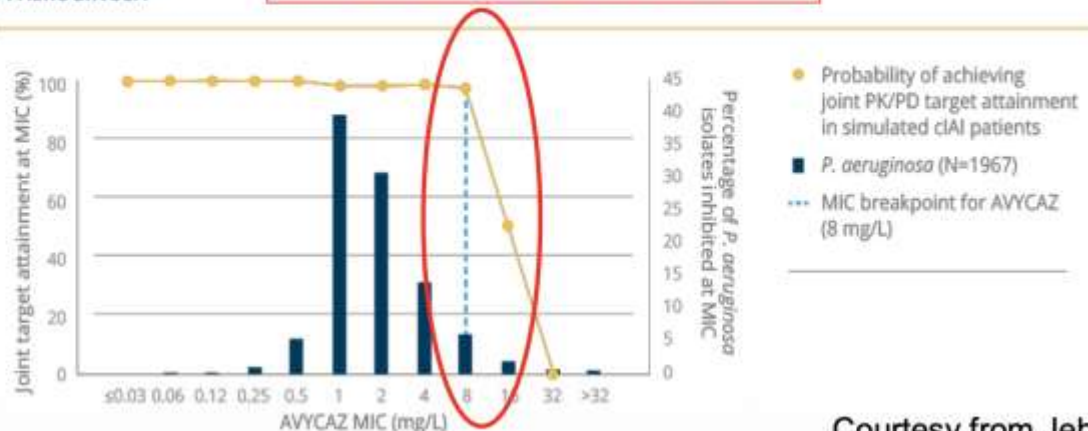
Tout « dépassement » au dessus de 8 mg/l est « à risque ». Or la variabilité habituelle de la détermination d'une CMI est de 1(2) dilution(s).

ENTEROBACTERIACEAE^{1*}



Pas de marge de sécurité

P. AERUGINOSA^{1*}



Courtesy from Jehl F.



19th JNI, Nantes, du 13 au 15 juin 2019

Chapitre des staphylocoques

« Antibiotique, *S. aureus* »

☛ Complexe aureus

- ☒ *S. aureus*, *S. argenteus*
- ☒ *S. schweitzeri*, *S. roterodami*, *S. singaporensis*

☛ Coagulase pos

- ☒ *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*,
S. coagulans

« Antibiotique, SCN »

☛ Coagulase négative

- ☒ *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*,
S. lugdunensis, *S. saprophyticus*, ...

☛ Sta reclassés *Mammaliicoccus*

- ☒ *M. fleurettii*, *M. lentus*, *M. sciuri*,
M. stepanovicii, *M. vitulinus*

Détection de la résistance à la méthicilline par la céfoxitine

Antibiotiques

Disques

CMI Bandelettes

CMI microdilution automates

CMI microdilution plaques - tests unitaires

Glycopeptides
Vancomycine
Téicoplanine

Non



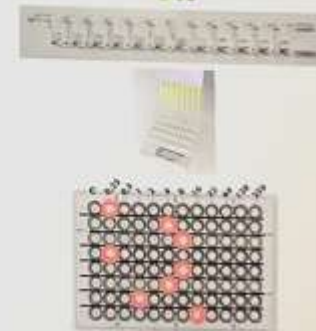
Non



Ok



Ok



lipoglycopeptides
Dalbavancine
Télavancine
Doritavancine

Ok



Détection de la résistance à la méthicilline

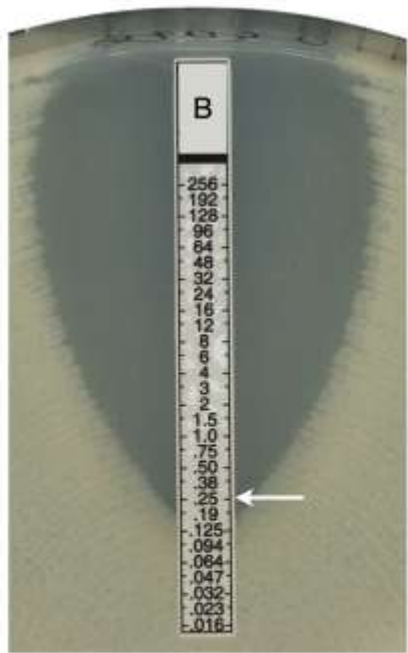
Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU

Cefoxitin (screen only) , <i>S. aureus</i> and coagulase-negative staphylococci except <i>S. epidermidis</i> and <i>S. lugdunensis</i>	Note ^{4,5}	Note ^{4,5}		30	22 ^{A,B}	22 ^{A,B}	
Cefoxitin (screen only) , <i>S. epidermidis</i> and <i>S. lugdunensis</i>	Note ^{4,5}	Note ^{4,5}		30	27 ^{A,B}	27 ^{A,B}	27
Cefoxitin (screen only) , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> and <i>S. coagulans</i>	Note ⁶	Note ⁶			Note ^C	Note ^C	
Oxacillin (screen only) , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> and <i>S. coagulans</i>	NA	NA		1	20 ^E	20 ^E	

Méthodes alternatives

Dilution en gélose. Ensemenceur de Steers





**Diffusion
bandelette à gradient**



**Diffusion
en milieu gélosé**



Microdilution UMIC

Détermination automatisée de la CMI par microdilution en milieu liquide

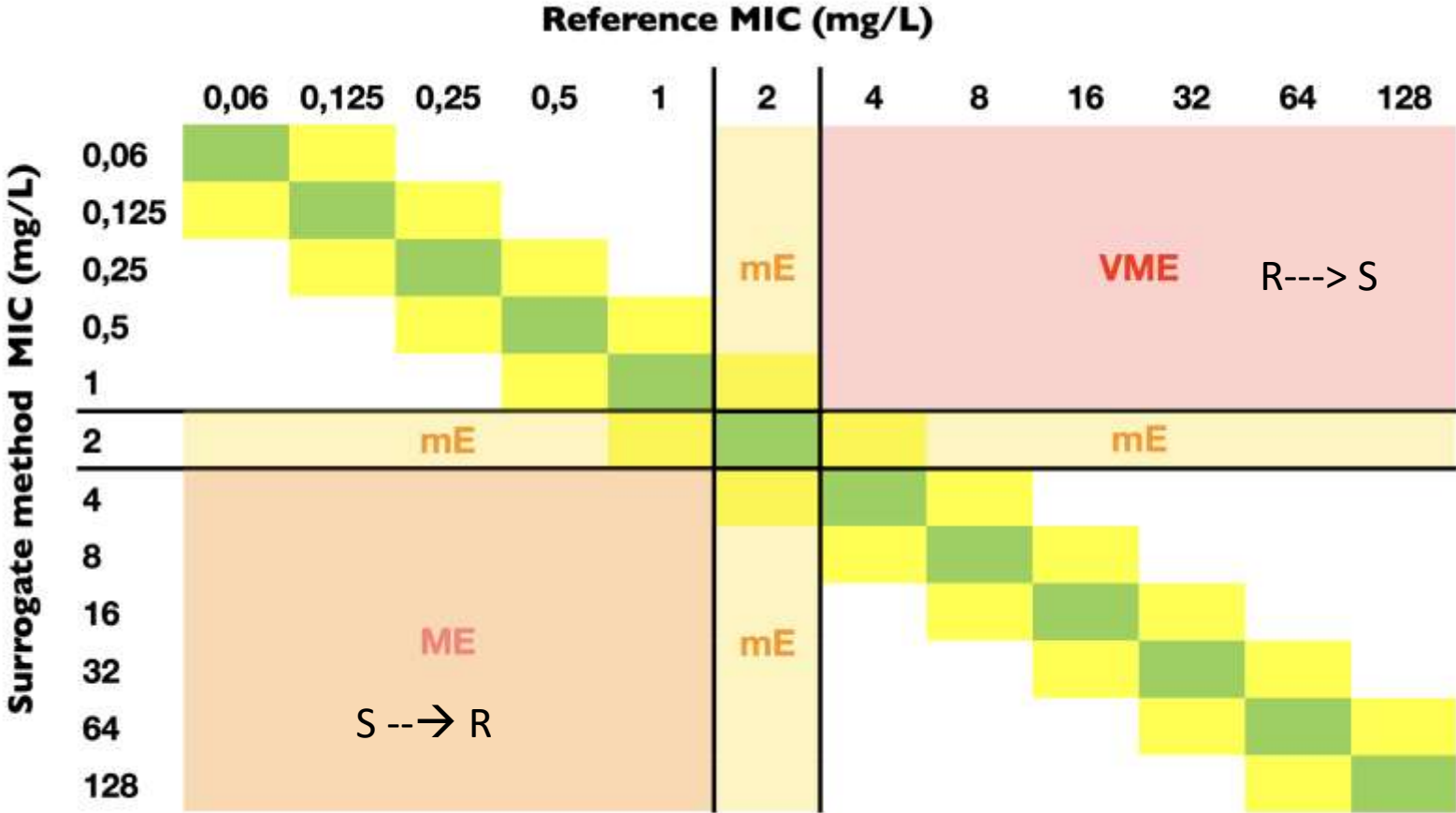


Phoenix®
(Becton Dickinson)



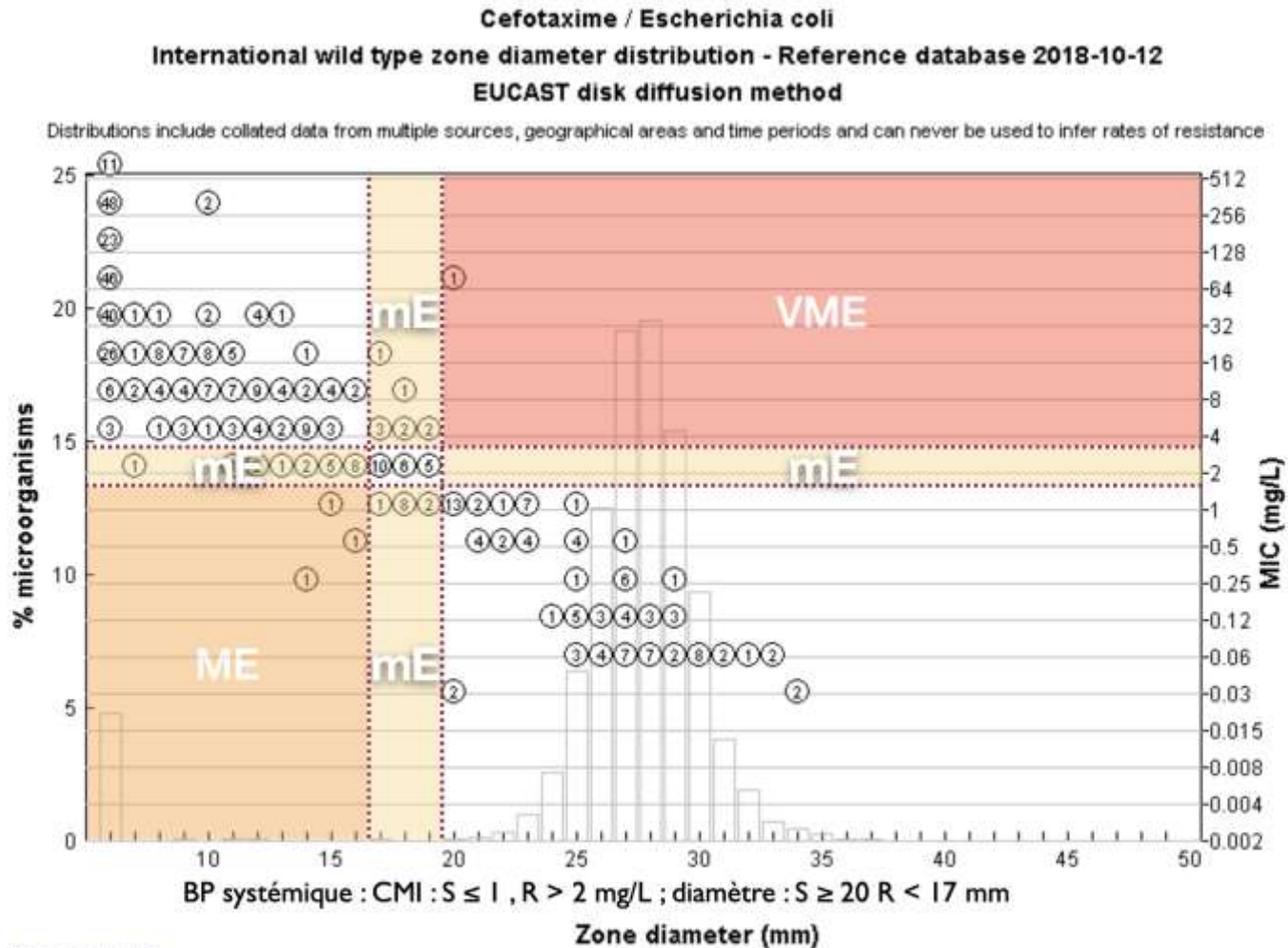
Vitek2®
(Bio Mérieux)

Evaluation d'une méthode alternative par rapport à une méthode de référence



Critères NCCLS et FDA
 VME. 1,5%. ME 3%

Categorical agreement



Disk content: 5

Epidemiological cut-off (ECOFF): 23 mm (MIC = 0.25 mg/L)

Wildtype (WT) organisms: ≥ 23 mm (MIC = 0.25 mg/L)

44986 observations (12 data sources)

Categorical agreement was defined as a S, I, or R interpretation that was conform the microbroth dilution result; ≥ 90%

First Comprehensive Evaluation of the M.I.C. Evaluator Device Compared to Etest and CLSI Reference Dilution Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Clinical Strains of Anaerobes and Other Fastidious Bacterial Species

R. P. Rennie, L. Turnbull, C. Brosnikoff, and J. Cloke

Journal of Clinical Microbiology p. 1153–1157

TABLE 3 Essential and categorical agreement for 155 fastidious bacterial strains tested by M.I.C.E and Etest compared to the reference method

Antimicrobial agent	No. of strains tested	Essential agreement (%)		Categorical agreement ^a (%)	
		M.I.C.E	Etest	M.I.C.E	Etest
Ampicillin	117	47/117 (40)	59/117 (50)	83/90 (92)	83/90 (92)
Amoxicillin	49	37/49 (76)	39/49 (80)	NA ^a	NA ^a
Amoxicillin-clavulanate	59	24/59 (41)	34/59 (58)	59/59 (100)	59/59 (100)
Cefotaxime	97	74/97 (76)	76/97 (78)	97/97 (100)	97/97 (100)
Ciprofloxacin	113	81/113 (72)	86/113 (76)	111/113 (98)	111/113 (98)
Erythromycin	85	54/85 (64)	67/85 (79)	16/16 ^b (100)	16/16 ^b (100)
Imipenem	49	30/49 (61)	29/49 (59)	49/49 (100)	48/49 (98)
Levofloxacin	49	40/49 (82)	42/49 (86)	49/49 (100)	49/49 (100)
Penicillin	57	35/57 (61)	37/57 (65)	50/57 (88)	52/57 (91)
Tetracycline	97	86/97 (89)	83/97 (86)	89/97 (92)	87/97 (90)

^a NA, CLSI breakpoints not available for these tests.

^b Breakpoints were not available for all species tested against erythromycin.

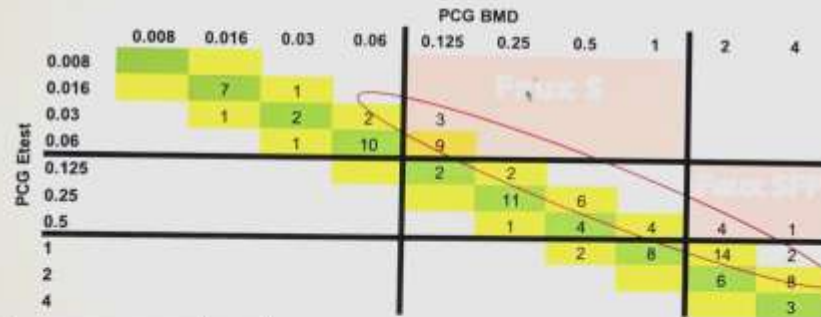
Essential agreement was defined as an MIC value within 1 log₂ dilution of the MIC result obtained from the microbroth dilution technique.

Pneumocoque

☆ Rappel : warning EUCAST bandelettes pénicilline G pour pneumocoque (sous-estimation CMI, risque faux S)

2. Les bandelettes à gradient de concentration sous-estiment la CMI de la pénicilline G pour *S. pneumoniae* (se référer au warning du site de l'EUCAST) [...].

Etest, bioMérieux



Essential agreement	91%
Bias	-45%

MTS, Liofilchem



Essential agreement	78%
Bias	-69%

Alerte sur un système avec défaillance E test Biomérieux ou Liofilchem.
Faux sensibles et faux sensibles forte posologie

Binding to Plastics

- Polymyxins are polycationic in solution and will **adhere to surfaces** with net positive surface charge
- Pas de diffusion
- Pas de E test faux résultats

Broth microdilution method

- Recommended by joint CLSI and EUCAST working group for colistin antimicrobial susceptibility testing
- Reference testing for gram-negative rods is **broth microdilution method**
- Cation adjusted Mueller Hinton broth
- No polysorbate 80
- Trays made of de **polystirène** and not treated (avoid propylene glycol)
- Sulfate salts of polymyxins (the metanosulfate derivative of colistin must not be used)
- Susceptibility $\text{MIC} \leq 2 \text{ mg/L}$: Resistance $\text{MIC} > 2 \text{ mg/L}$

Automated and Manual systems

BD Phoenix specificity 100% sensitivity 88%



Original article
Comparison of methods for detection of plasmid-mediated and chromosomally encoded colistin resistance in *Enterobacteriaceae*
A. Iavol^{1,2,3,4}, P. Nordmann^{3,4,5}, P. Lehours¹, L. Poirel^{3,4}, V. Dubois^{1,2,*}

UMIC lack of detection
11,3% of resistant strains

Microscan good for *Enterobacteriaceae*
False resistance 26,9% for non-fermenters

Sensititre 97,8% agreement with categorization

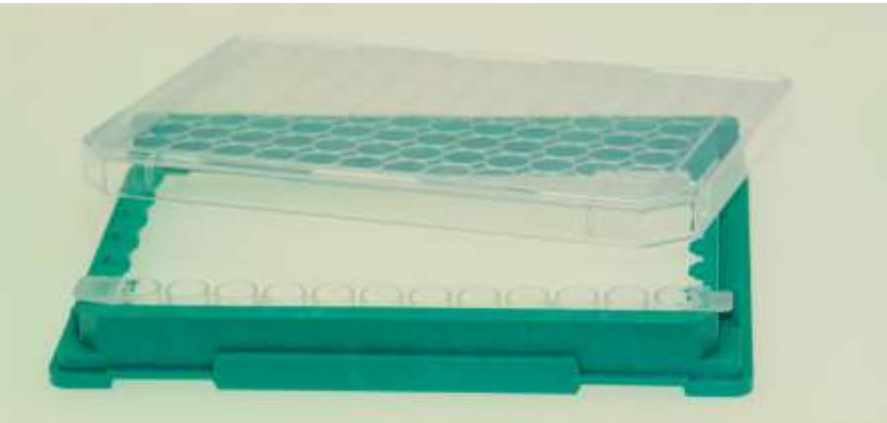
J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 1272-1278
doi:10.1093/jac/dky012 Advance Access publication 22 February 2018

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli

Aur lie Jayol¹⁻⁴, Patrice Nordmann^{1-3,5}, Catherine Andr e⁶, Laurent Poirel^{1-3*} and V ronique Dubois^{4,6}

UMIC



Sensititre Thermofisher



Chew et al., 2017

Authors/year [Reference]	Organisms studied	Reference Standard used	Breakpoi nt(s) used	Methods compared	Overall Categorical Agreement %	Overall Essential Agreement %	Very Major Error %	Major Error %
Chew KL et al./2017 [36]	Enterobacter iaceae	BMD	EUCAS T	<u>Vitek 2</u>	88.2%	93.4%	36%	0%
				<u>Sensititre</u>	90.1%	89.5%	4%	11.8%
				<u>Etest</u>	92.1%	75%	12%	5.9%
				<u>MicroScan</u>	88.2%	NA*	4%	15.8%

*NA couldn't be determined due to a narrow MIC range.

Evaluation des méthodes pour la colistine

Sensititre++

Hétéro résistance à la colistine souche KPC



Pipéracilline-tazobactam. Un antibiotique particulier

Difficultés de catégorisation et de mesure des CMI

Target attainment at fT> CMI 50%. (Bryson 1994)

MIC	4gX 3 30mn	4gX4 30mn	4gX3 4h	4gx4 3h
≤2	100	100	100	100
4	99	99	100	100
8	81	95	100	100
16	13	76	93	99
32	0	38	44	67

EUCAST 2025 breakpoint 8mg/L ZIT 16mg/L et ZIT 19mm

Si CMI 16mg/L quelque soit la méthode on ne sait pas si la souche est sensible ou résistante

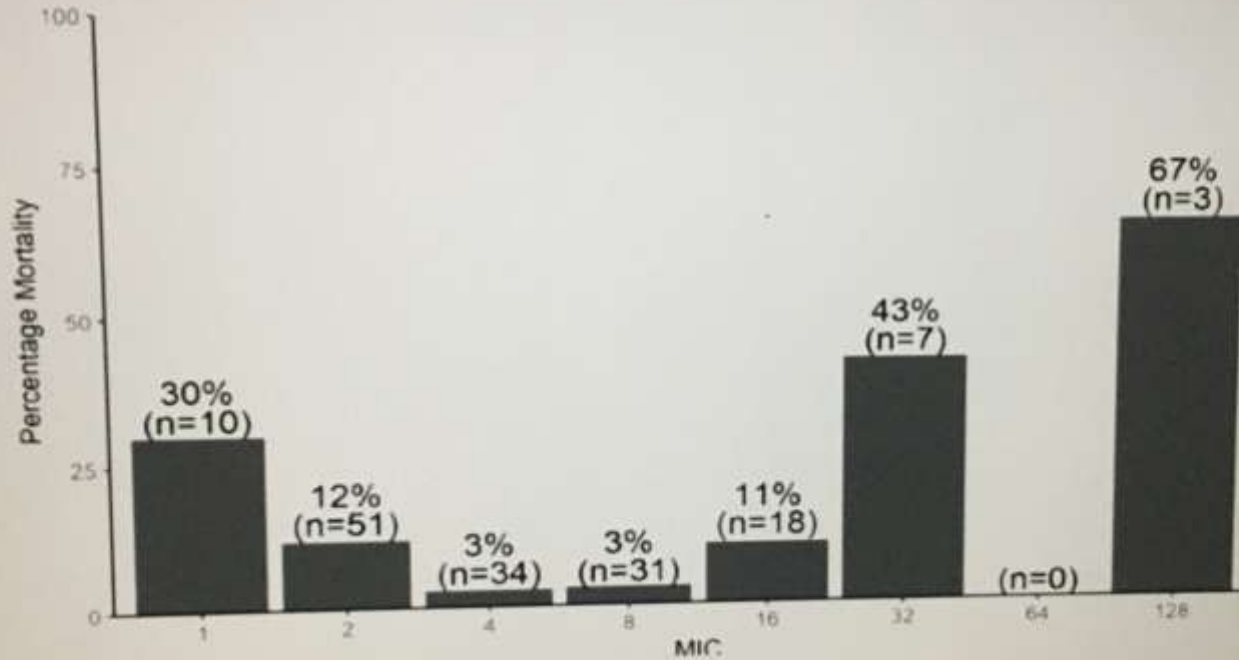
Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

CMI (mg/L) Pipéracilline/tazobactam (méthode de référence)

	≤2	4	8	16	32	64	128	256	>256
6					4	3	2	4	5
7						2			
8						2	1		
9					1	2			
10					5		2		R/R
11					4				
12		1ME à 8			2	5			
13									
14					2	1			
15				1	2		1		
16					1	6 VME			
17			1	5	1				
18			1	3	1				
19			1	1					ATU (ZIT) recommandée par l'EUCAST 2019
20		1	4	1					
21		1	1						
22		2	1	1					
23		2	2	1					
24		3	2						
25	2	7	1	1					
26		1	1						PIT /Pyo
27	2	1							
28		3							
29		1							
30	1		S/S	ZIT					
31									
32	1								
33									
34	1								

- 92,8% des souches ont été catégorisées correctement par la méthode des disques ;

Survival by MIC – MERINO TRIAL – MICs by Broth Microdilution

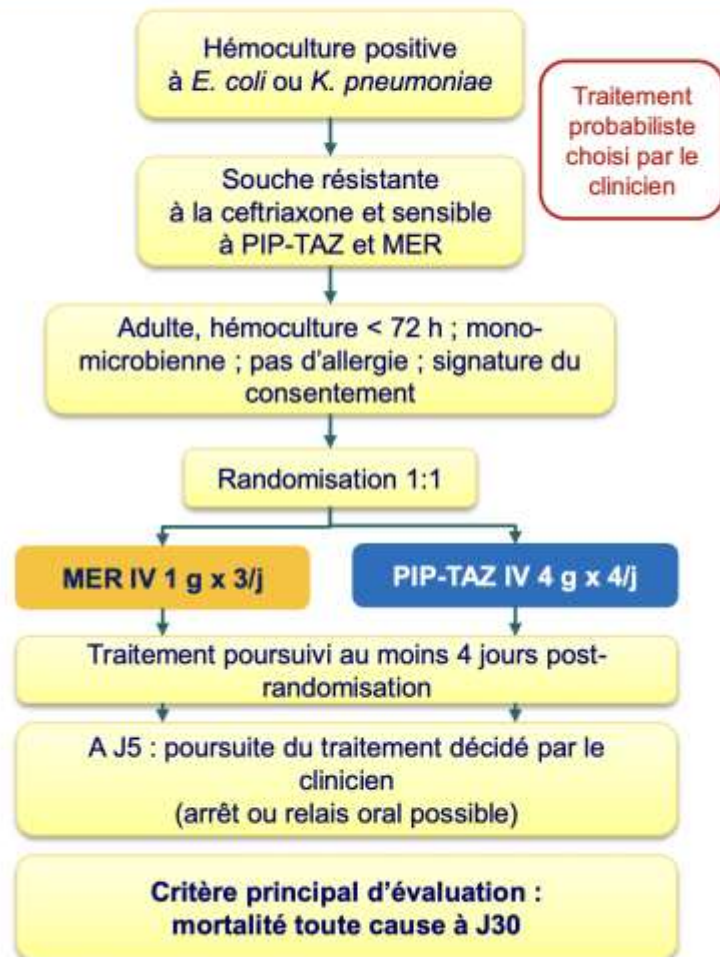


Inoculum faible et CMI/2 en milieu liquide
Rend des souches R → S

Merino considère R >16 mg/L

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (1)

- Essai multicentrique (9 pays sur les 5 continents), de non infériorité (marge de 5 %, puissance de 80 %) comparant pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ) 4 g x 4/j vs méropénème (MER) 1 g x 3/j
- Randomisation (1:1) dans les 72 h suivant hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae*
- Critère principal : mortalité à J30
- Critères secondaires : guérison clinique et microbiologique, récurrence de septicémie, émergence de résistance et d'infection à *C. difficile*

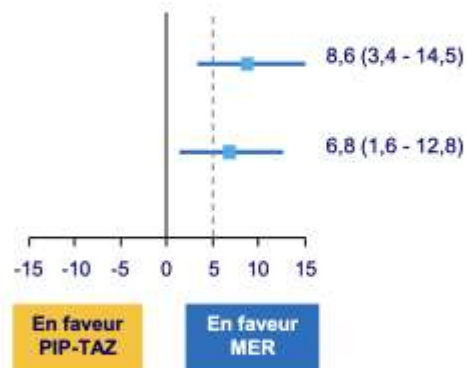


Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (4)

Critère principal : mortalité à J30

	n événements / n total (%)	
	MER	PIP-TAZ
Mortalité à J30 (en ITT)	7/191 (3,7)	23/187 (12,3)
Mortalité à J30 (analyse per-protocole)	7/186 (3,8)	18/170 (10,6)

Différence entre les 2 groupes, % (IC 95 %)



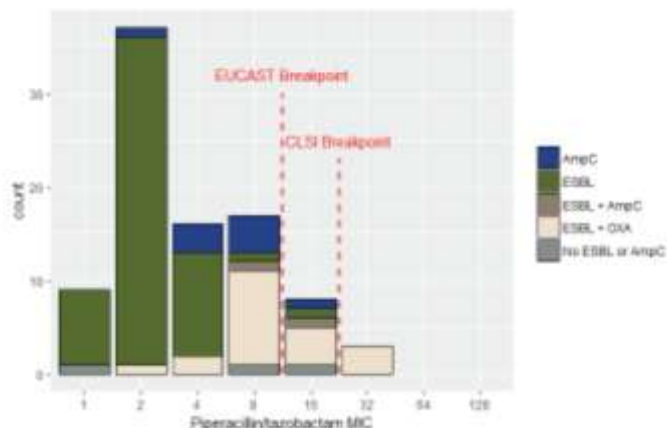
Plus de patients dans le groupe mero :

- sont diabétiques (41,1% vs 31,1%)
- ont une IU (67% vs 54,8%)
- score APACHE II plus élevé (21,0 vs 17,9)

Plus de patient dans le groupe PTZ :

- sont ID (27,1% vs 20,9%)
- délai plus court avant ATB adapté (5,5h vs 9,6h)

- **Conclusion** : non infériorité non atteinte : surmortalité en faveur du groupe traité par pipéracilline-tazobactam



Harris P, ECCMID 2018, Abs. O1121

Pipéracilline & Pipéracilline-tazobactam

CASFM & EUCAST 2020

Penicillins	Standard dosage	High dosage
Piperacillin	4 g x 3 iv	4 g x 4 iv
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Piperacillin	8	16		30	20	17	
Piperacillin-tazobactam	8 ^s	16 ^s	16	30-6	20	17	17-19

PTA pip-tazo pour 4,5 g x 3 iv en perfusion courte de 30 min

MIC (mg/L)	Target attainment rate at fT>MIC of (%)		
	40	50	60
64	0	0	0
32	2.4	0	0
16	74.3	13.3	0
8	99.4	81.4	28.4
4	100	99.3	85.3
< 2	100	100	99.1

Cible bactériostase entérobactéries : fT>CMI = 30-35%

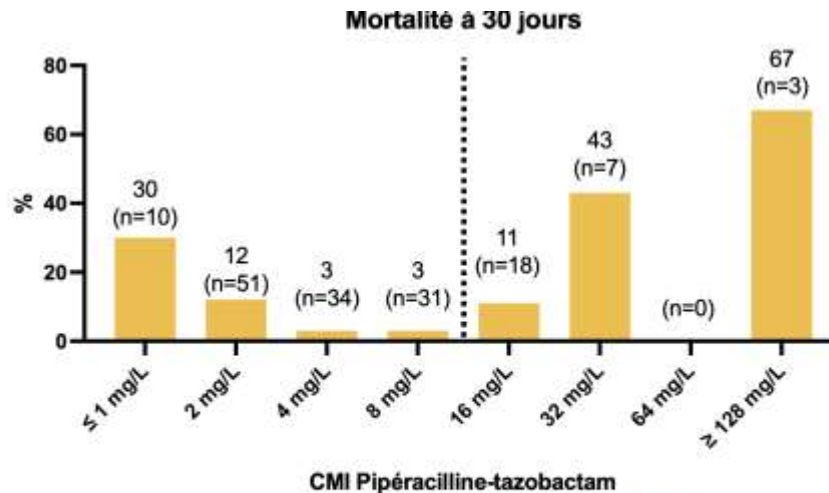
MERINO Trial (JAMA 2018) : Pip-taz forte dose (4,5g x4) vs Méro (1g x3)

- efficacité insuffisante pour les CMI > 8 mg/L + prb catégorisation si CMI 8-16-32 mg/L

Breakpoints tazocilline CA-SFM/EUCAST

- Sfeir IJAA 2018, revue systé & méta-analyse : pas de \neq tazo/carba sur mortalité à 30 jours
- Harris JAMA 2018, MERINO trial :
tazo forte dose (4 g x 4) vs méro dose std (1 g x 3), stop car surmortalité 9% grp tazo
- Henderson JCM 2020 : faux S méthodes routine (E-tests) étude MERINO (vs méthode ref BMD)
- Henderson CID 2021 : révision données MERINO, surmortalité TT par tazo 5%

... mais majoré si CMI \geq 16 mg/L



Révision 2021 **breakpoint tazo EB** :

8-16 → 8 mg/L (ZIT 16) + modif posos : SD = 4 g x 4 (ou 4 g x 3 iv 4h), HD = 4 g x 4 iv 3h

Pipéracilline & Pipéracilline-tazobactam

CASFM & EUCAST 2020


Penicillins	Standard dosage	High dosage
Piperacillin	4 g x 3 iv	4 g x 4 iv
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Piperacillin	8	16		30	20	17	
Piperacillin-tazobactam	8 ^a	16 ^a	16	30-6	20	17	17-19

PTA pip-tazo pour 4,5 g x 3 iv en perfusion courte de 30 min

MIC (mg/L)	Target attainment rate at $fT > MIC$ of (%)		
	40	50	60
64	0	0	0
32	2.4	0	0
16	74.3	13.3	0
8	99.4	81.4	28.4
4	100	99.3	85.3
< 2	100	100	99.1

Cible bactériostase entérobactéries : $fT > CMI = 30-35\%$

 MERINO Trial (JAMA 2018) : Pip-taz forte dose (4,5g x4) vs Méro (1g x3)

- efficacité insuffisante pour les CMI > 8 mg/L + prb catégorisation si CMI 8-16-32 mg/L

CASFM & EUCAST 2021

Penicillins	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Piperacillin	4 g x 4 iv	4 g x 4 iv		High dosage for more serious infections.
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv or x 3 by extended 4-hour infusion	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv by extended 3-hour infusion		A lower dosage of (4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv is adequate for some infections such as complicated UTI, intraabdominal infections and diabetic foot infections, but not for infections caused by isolates resistant to third-generation cephalosporins.

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Piperacillin	8	8		30	20	20	
Piperacillin-tazobactam	8 ^a	8 ^a	16	30-6	20	20	19

PTA pip-tazo pour 4,5 g x 3 iv en 4h, 4,5x4 en 30 min, et 4,5x4 en 3h

MIC (mg/L)	Target attainment rate at $fT > MIC$ of 50%		
	4 g x 3 iv 4h infusion	4 g x 4 30' infusion	4 g x 4 iv 3h infusion
64	9	9.5	18
32	44	38	67
16	93	76	99
8	100	95	100
4	100	99	100
< 2	100	100	100

Cible plus stricte : $fT > CMI = 50\%$

 Modification du breakpoint *Enterobacterales*

Recos de la SPILF

**Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les Entérobacterales sensibles aux C3G, et à risque moyen ou haut de production d'AmpC ?
2021**

Pipéracilline-tazobactam n'est pas le choix préférentiel :
Les données cliniques contradictoires ne permettent pas à ce jour sa recommandation.

Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le 11.10.2023

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales Résistantes aux C3G (C3G-R) Désescalade après usage d'un carbapénème

Si un carbapénème a été utilisé, une **désescalade** adaptée à la situation clinique par Pipéracilline-tazobactam, Amoxicilline Ac. clavulanique, Fluoroquinolone, Co-trimoxazole ou autre antibiotique selon antibiogramme, est de bonne pratique une fois qu'il n'y a plus de risque vital.

Si la souche est sensible au Céfépime, il peut être utilisé pour traiter les souches C3G-R par hyperproduction de céphalosporinases, sans BLSE associée

La mesure de la CMI à PTZ est nécessaire pour toute infection autre qu'urinaire ou biliaire. Elle doit être réalisée par technique de microdilution en plaque et être ≤ 8 mg/l.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like »** : Ceftazidime-avibactam est recommandé y compris chez l'enfant.
- **KPC** : Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.
- **ERC productrices de métallo-bêta-lactamases** et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris Ceftazidime-avibactam et Méropénème-vaborbactam : l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam ou le Céfiderocol peuvent être proposés après avis spécialisé.
Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfiderocol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

KPC et ceftazidime-avibactam pas d'accord Sélection mutants in vivo

Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes pour les infections à ERC, sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L. ???? (Breakpoint 8 mg/L, souche S))

Dans ce cas le Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.

La Tigécycline ne doit pas être utilisée pour les bactériémies et les pneumonies associées aux soins ou sous ventilation mécanique.
Dans les autres situations son utilisation nécessite un avis spécialisé.

Il n'y a pas de preuves permettant de recommander ou de déconseiller l'utilisation de la Fosfomycine en monothérapie pour traiter les ERC.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Traitement des infections graves

- Ceftolozane-tazobactam est recommandé
- En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont : Imipénème-relebactam, Céfiderocol et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

Traitement des infections non graves

Ou pour les infections urinaires ou biliaires, bactériémiques ou non, après contrôle de la source

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisi parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

Pyo résistants aux carbapénèmes

Infections graves

Ceftolozane-tazobactam est recommandé

En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec les nouveaux β L/I β L (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane- tazobactam) ou le Céfiderocol.

Coquille ?

Il n'est pas rappelé que des souches ayant perdu la porine D2 résistantes à l'imipenem peuvent être sensible à la ceftazidime ou/et au céfépime

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Les associations Colimycine-Carbapénèmes et Colimycine-Rifampicine ne sont pas recommandées.

Le Céfiderocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association.

Traitement des infections non graves

Une monothérapie est possible

- Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
- Colimycine ou Tigécycline à forte dose peuvent être utilisées

Désaccords apparents entre EUCAST et CA-SFM

CA-SFM	CA-SFM	Accréditation COFRAC	EUCAST
Préparation de l'antibiogramme			
Solution saline	environ 0,9 % de NaCl		0,85 % NaCl (8,5 g/L)
Essorage écouvillon	Essorer ... « en particulier pour les Gram négatif »		Gram négatif = essorer Gram positif = ne pas essorer
Délai suspension - inoculation des géloses	Idéalement 15 min, ne pas dépasser 60 min		Idéalement 15 min, ne pas dépasser 60 min
Délai inoculation - dépose des disques	« Pas trop longtemps »		Dans les 15 min
Délai dépose des disques - incubation	Idéalement 15 min, ne pas dépasser 60 min		Dans les 15 min
Conditions d'incubation			
	37°C ± 2		37°C ± 1

CA-SFM = RÉMIC = QUAMIC = cible ± 2

COFRAC oblige à changer les termes

Désaccords entre EUCAST et CA-SFM

EUCAST Exit les PK/PD breakpoints généraux

When there is no breakpoint

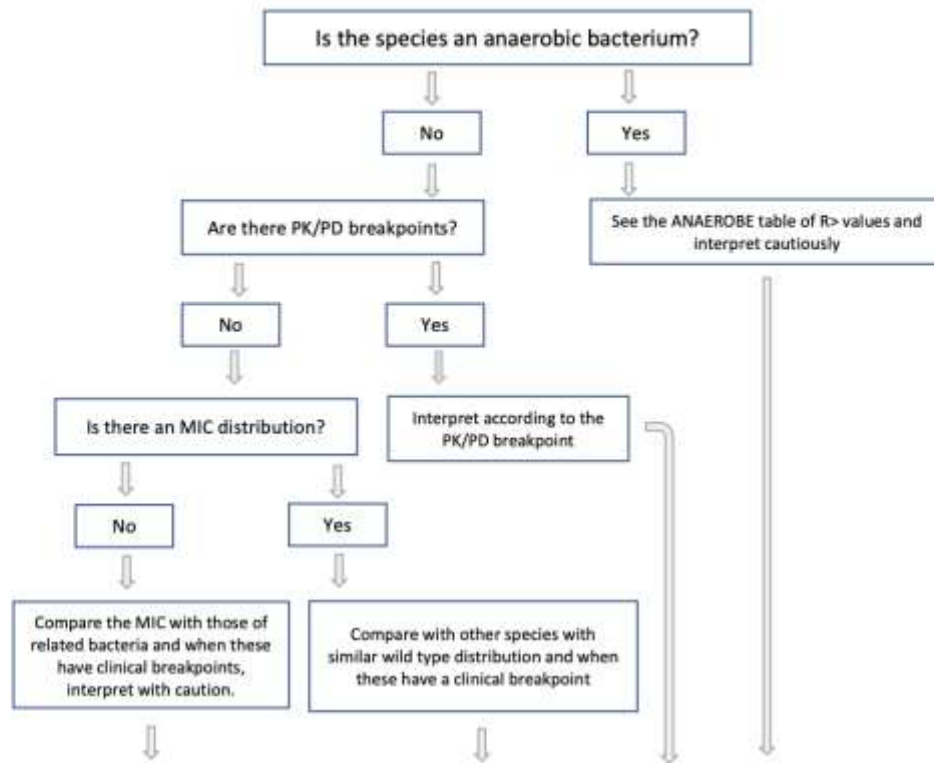
avant comparaison de la CMI par rapport aux breakpoints PK/PD généraux

Si la CMI est inférieure ou égale au seuil de sensibilité PK-PD, il est suggéré que l'agent puisse être utilisé avec prudence

2024

Les seuils PK/PD calculés sont principalement basés sur des données et des simulations impliquant une seule espèce. **Nous avons pris conscience de leurs limites.**

Une erreur fréquente consiste à croire que les seuils PK/PD sont globaux par rapport aux seuils spécifiques à l'espèce et qu'ils peuvent être utilisés en l'absence de ces derniers. Ce n'est pas l'objectif. L'EUCAST a donc élaboré des recommandations sur les cas où il n'existe pas de seuils et va supprimer l'onglet relatif aux seuils PK/PD du tableau.



If no recommendation can be achieved, report:

- Categorising the susceptibility of the organism is not possible. There is no approved method and breakpoints have not been determined.
- Categorising the susceptibility of the organism is not possible. The MIC is X mg/L.

If the aim is to discourage the use of an agent, you may or may not want to add an R to the report with a comment:

- Formal categorising of the susceptibility of the organism is not possible. The MIC (of X mg/L) suggests that the agent should not be used for therapy.

If the aim is to encourage the use of an agent, you can add a comment:

- Formal categorising of the susceptibility of the organism is not possible. The MIC (of X mg/L) suggests that the agent may be used for treatment.

B-lactamines

Infections modérées: T>CMI

Valeurs requises pour T>CMI

Couple antibiotique/ bactéries	T>CMI requis pour une activité bactéricide
C3G / entérobactéries	70
C3G / <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G / pneumocoques	40
Amoxicilline / pneumocoques	50

Craig, ICAAC 1993 ; Pediatric Inf. Dis. J. 1996 ; Diagn. Microb. Infect. Dis. 1993 Nightingale : ICAAC 1993.

*Gomez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98 ,
Mouton JAC 96, Vinks JAC 99 – Roberts, IJAA, 2007 – Kaziakou, Lancet Inf. Dis, 2005*

F. Jehl DU antibio- Lille 2016

T >CMI de 40 à 70%. Justifient le Pk/PD général

When there is no breakpoint comment fixe-t-on la valeur seuil?

Table 1. Antimicrobial agents relevant for the treatment of aerobic bacteria with guidance for bacteria lacking breakpoints in standard EUCAST breakpoint tables.

Determine an MIC and compare with numerical values to assess the microbiological activity of the agent against the species. The clinical use of agents for which MIC-values are higher than those listed below should be discouraged, while agents for which the MIC is the same or lower can be considered for therapy. Avoid reporting isolates S, I or R – instead add a comment to discourage or consider therapy. The proposed values are based on (i) a compromise between current EUCAST susceptible (S or I) breakpoints for species already in the tables, (ii) wild type distributions for microorganisms when available and (iii) PK/PD cut-off values.

Agents and notes for aerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged		Notes
	Gram-positive organisms	Gram-negative organisms	
Imipenem	2	2	Species specific breakpoints are often 2 mg/L.
Meropenem	2	2	Species specific breakpoints are 0.25 – 2 mg/L
Ciprofloxacin	0.25	0.25	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Levofloxacin	0.5	0.5	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Moxifloxacin	0.25	0.25	Species specific breakpoints are 0.125 – 0.5 mg/L
Clindamycin	0.5	NA	Species specific breakpoints are 0.25 – 0.5 mg/L.

Fréquent
Valeur sup
Val inf
Val moyenne

Désaccords entre EUCAST et CA-SFM. K Jeannot

- Chez les espèces non-fermentantes, la lévofloxacine est une alternative intéressante par rapport à la ciprofloxacine.
- Comme la table des BP cliniques de *Stenotrophomonas maltophilia* de l'EUCAST ne comporte pas la levofloxacine, cela sous-entend qu'on ne peut plus traiter avec la lévofloxacine des infections associées à cette espèce.
- Les valeurs PK/PD présentent dans la table PK/PD nous rendaient bien service (0.5 /1 mg/L). Dommage car la lévofloxacine fait partie des options thérapeutiques en association dans les recommandations américaines (IDSA 2023
- (Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections).

Tetracycline (test tetracycline, report doxycycline, minocycline)	2	2 For Gram-negative organisms other than Enterobacterales	Tetracycline (as a representative for tetracycline, doxycycline, and minocycline) species specific breakpoints are 0.5 – 2 mg/L.
---	---	--	--

Présence de la tétracycline (2 mg/L) à déterminer en CMI pour interpréter la minocycline et la doxycycline.

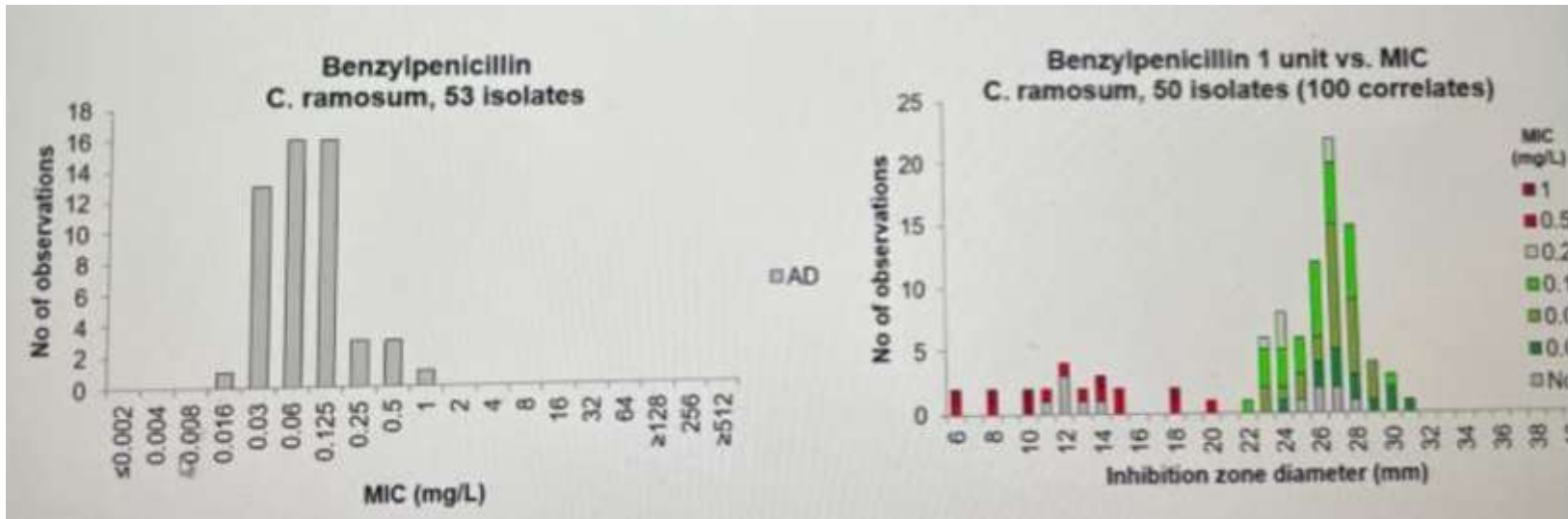
Comment a été choisi la valeur de 2 mg/L ?

Stenotrophomonas maltophilia ECOFF de la tétracycline = 64 mg/L

Pourtant la minocycline pour *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter baumannii* est une molécule intéressante par voie orale ou IV (recommandations américaines) dont l'activité in vitro est meilleure que la tigécycline et mieux tolérée que la tigécycline

Par ailleurs, aucun laboratoire ne va acheter de la poudre de tétracycline ou des bandelettes de tétracycline, pour interpréter la minocycline.

Désaccord total sur anaérobies et β lactamines



Pas de souches résistantes EUCAST.
 ECOFF 0,5mg/L

Quelques souhes de Lille

Agent	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,1	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
amoxicillin						2		4	4					1			

En l'absence de souche R EUCAST va rendre Toute souche < 21 mm R ??

Groupe de travail fortes posologies SPILF-CASFM

Glycopeptides

Glycopeptides et lipoglycopeptides	Posologie standard : S	Forte posologie : SFP	Commentaires
Dalbavancin	1 g x 1 / 24h en perfusions de 30 minutes le premier jour Si necessaire, 0.5 g x 1 / 24h en perfusions de 30 minutes le 8ème jour	Non applicable	posologie standard validée uniquement dans les Infections de la peau et les tissus mous
Oritavancin	1.2 g x 1 (dose unique) en perfusion de 3 heures	Non Applicable	posologie standard validée uniquement les IPTM
Teicoplanin	Dose de charge (12 mg/kg x 2 / 24h) 3-5 injections iv puis dose d'entretien (12 mg/kg x 1 iv ou im)	Non applicable	Objectif de concentration plasmatique résiduelle entre 20 et 30 mg/L, le suivi thérapeutique doit guider l'adaptation des posologies
Vancomycin	<i>Administration discontinue:</i> Dose de charge (20-30 mg/kg x 1 en perfusion de 1 à 2 heures) puis dose d'entretien (20-40 mg/kg/24h en perfusion d'1 heure en 2 à 4 injections par jour)	Non applicable	Objectif de concentration plasmatique résiduelle entre 15 et 20 mg/L, le suivi thérapeutique doit guider l'adaptation des posologies.
	Administration continue : Dose de charge (20-30 mg/kg x 1 en perfusion de 1 à 2 heures) puis dose d'entretien 20-40 mg/kg/24h en perfusion continue sur 24 heures		Objectif de concentration plasmatique plateau entre 20 et 25 mg/L. Objectif d'AUC/CMI entre 400 et 600. Dose d'entretien (30-40 mg/kg up to 60 mg/kg) over 24 hours daily

A.M.M

- EMA rapporteur X et Y. -> rapport des 2 experts. Choix des pays rapporteurs
-
- Si Europe chaque pays donne son avis : objections mineures ou majeures
-
- France commission A.M.M. GTA
-
- Chimie impuretés, galénique, contrôle étapes de fabrication, affaire réglementaires = A.M.M.
- **GTA groupe de travail antibiotique de l'agence su médicament**
- Toxicologie (vétérinaire pour les tests / animaux)
- Activité anti-infectieuse et bactériologique
- Pharmacologie PK/PD
- Effets secondaires
- Spectre antibactérien
- Indications cliniques revendiquées

- Experts en toxicologie, pharmacologie, bactériologie, virologie, maladies infectieuses, vaccins et cardio, pneumo, gastro, réa.....

A.M.M

Avant de lancer les études cliniques consulter les épidémiologistes et statisticiens de l'agence pour connaître l'effectif de patients à inclure en fonction de la pathologie

- Non infériorité + souvent, supériorité rare
- Objections majeures:

Infections abdominales sévères pas de score de gravité

- Pneumopathies
- Taux mortalité, % de pneumocoques, % d'hémocultures positives, % de légionelles
- Si non exacerbation de bronchite
-
- NON Infériorité par rapport à la référence
- Problème de la référence. Choix de l'antibiotique et choix de la dose
- Indications: Infections SSTI, urinaires
- Tigécycline cas particulier (Breakpoint et PK/PD)

HAS et SPILF recommandations

- SPILF reco sinusite 2011
- Les arguments en faveur d'une sinusite maxillaire aiguë purulente sont, dans les suites d'une rhinopharyngite, d'au moins deux des trois critères majeurs suivants le type de la douleur : 1-persistance ou l'augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique 2- son caractère unilatéral, - et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant, - et/ou son caractère pulsatile, - et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ; 3- l'augmentation de la rhinorrhée et le caractère continu de la purulence.
- Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux.
- HAS reco antibiotique dentaire
 - Accord professionnel
 - Rodogyl Rovamycine + métronidazole
- MDR pas d'association avec les Inhibiteurs de carbapénèmases

Conclusion

Décisions variables dans le temps, basées sur des concepts pas forcément validés : ECOFF

Influence des modes

Difficultés méthodologiques en Bactériologie. Alternatives pas toujours validées, automates principalement

Absence de PK/Pd (anaérobies, bactéries moins fréquemment isolées)

Apport de la clinique

petite étude bien faite > grandes études pour non infériorité A.M.M.

Absence de publications des échecs cliniques.

Faire confiance ? Mieux que rien..... médicolégal !