

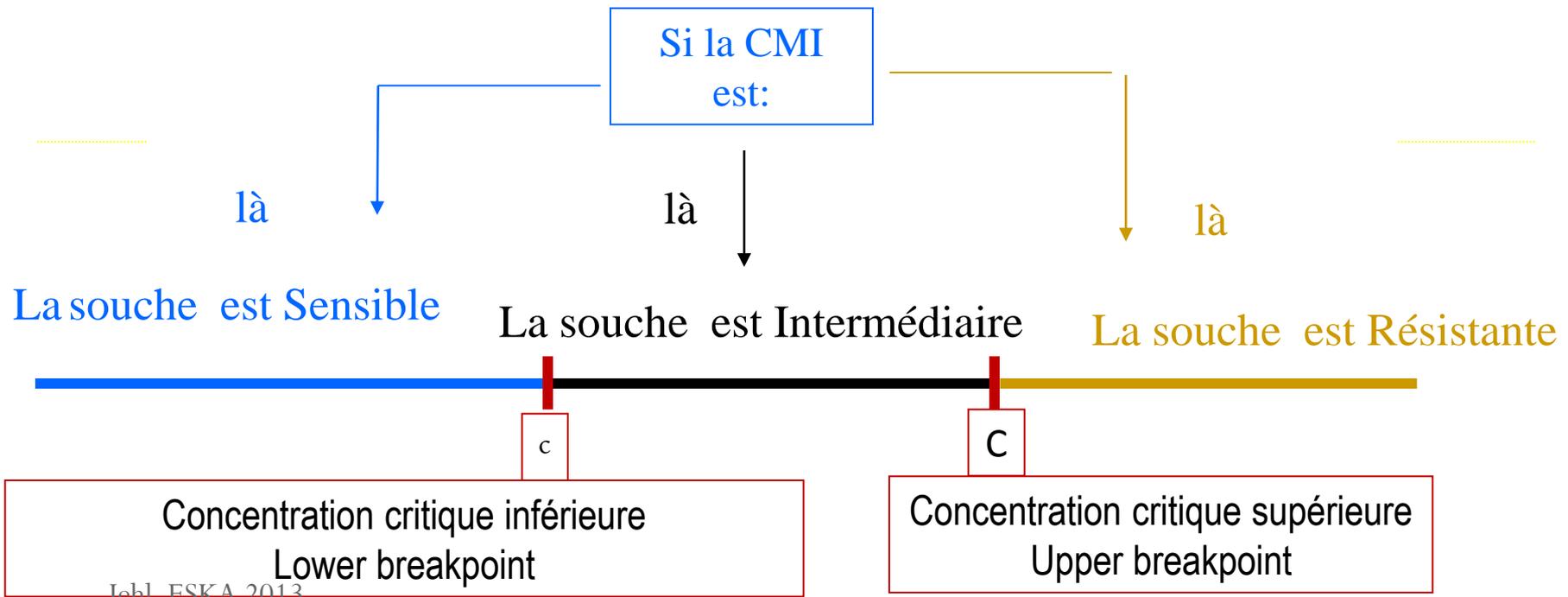
# Concentrations critiques des antibiotiques: définitions , détermination

**Francois JEHL**

Laboratoire de Bactériologie  
Plateau Technique de Microbiologie  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

# Concentrations critiques: définition

Ce sont des CMI seuils, des bornes, qui permettent de statuer sur la sensibilité ou la résistance d'une bactérie donnée à un antibiotique **par comparaison à ces seuils** de la CMI prise par cet antibiotique vis-à-vis de cette bactérie



# Concentrations critiques

- Elles sont spécifiques pour chaque antibiotique:  
« valeur générale »
- Pour un antibiotique donné, elles peuvent être également spécifiques
  - d'un genre bactérien, voire
  - d'une espèce bactérienne
- Elles ne sont pas toujours au nombre de deux:  
pas de zone intermédiaire

# Comment sont établis les break-points?

## Approche multifactorielle

- A- bactériologique
- B- pharmacocinétique
- C- pharmacodynamique
- D- clinique

Comment sont établis les breakpoints?

# A- La bactériologie

## Les e-coff : cut –off épidémiologiques, ou BP épidémiologiques

Les e-coffs d'un antibiotique sont établis sur la bases de la distribution des CMI d'une population de souches sauvages d'une espèce /genre sans mécanisme de résistance acquise. C'est la CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé et donc la CMI la plus élevée de la distribution de phénotype sauvage.

Ils sont utiles dans la detection d'un développement de résistance, même à niveau inférieur aux break points cliniques. Sans impact clinique au départ, cette évolution détectée vers la résistance peut devenir cliniquement importante avec le temps

Egalement utiles quand il n'existe pas de break point encore bien établis.

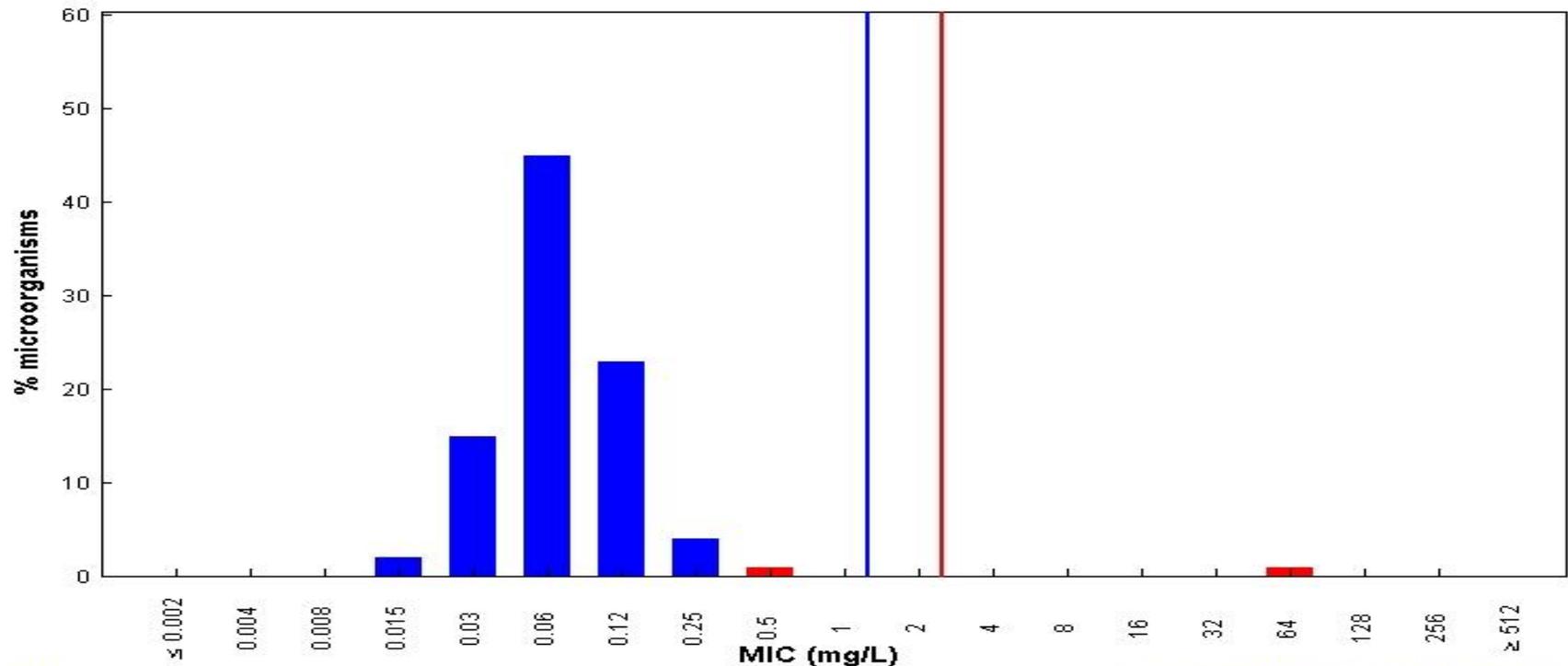
Comment sont établis les breakpoints?

# A- La bactériologie

**Cut-off épidémiologique:  
répartition des CMI des populations sauvages**

**Cefotaxime / Escherichia coli**  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-11-24**

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



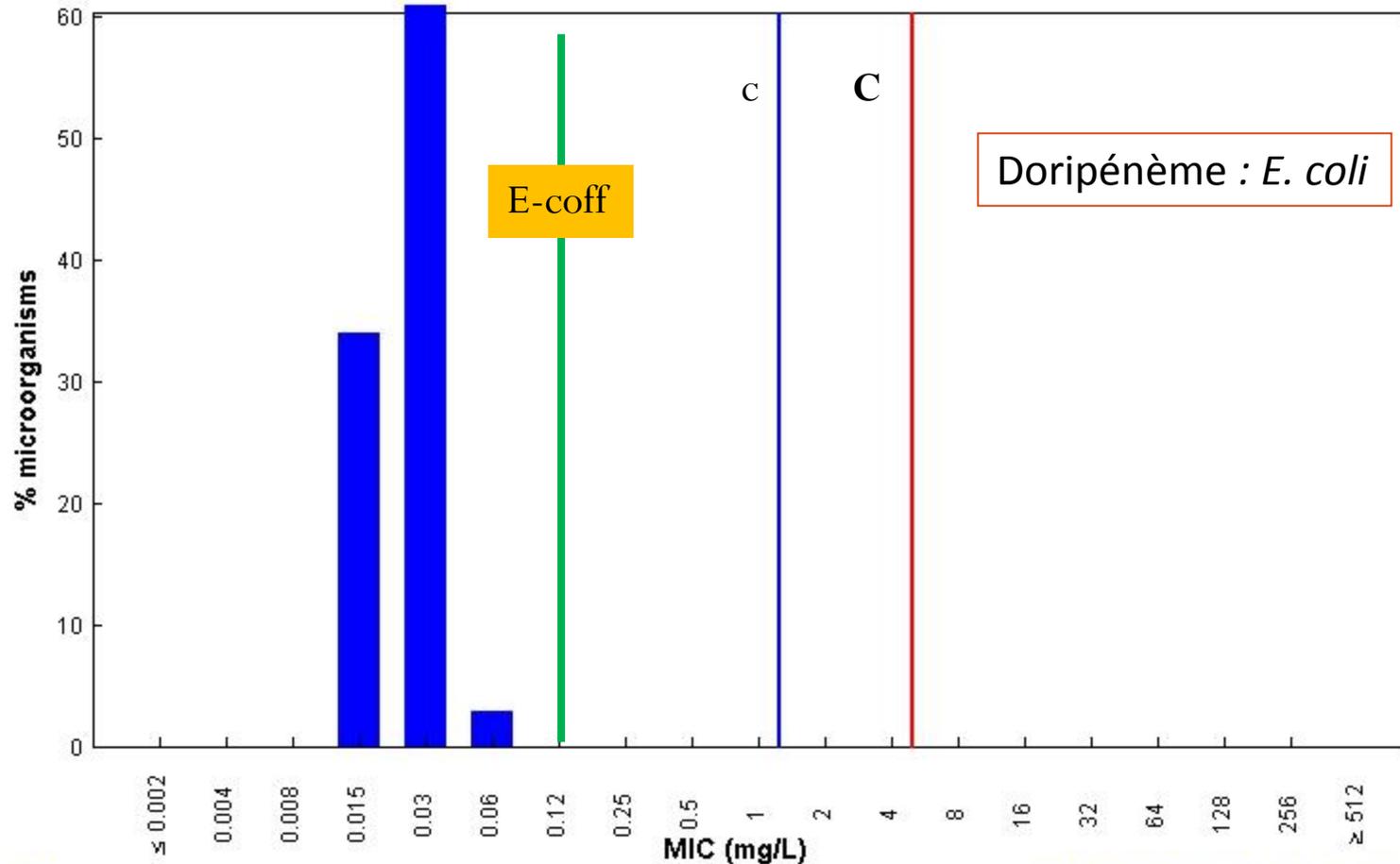
MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

10829 observations (57 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

# Concentrations critiques épidémiologiques: *e-coffs*

## Doripenem / Escherichia coli EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-11-24

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

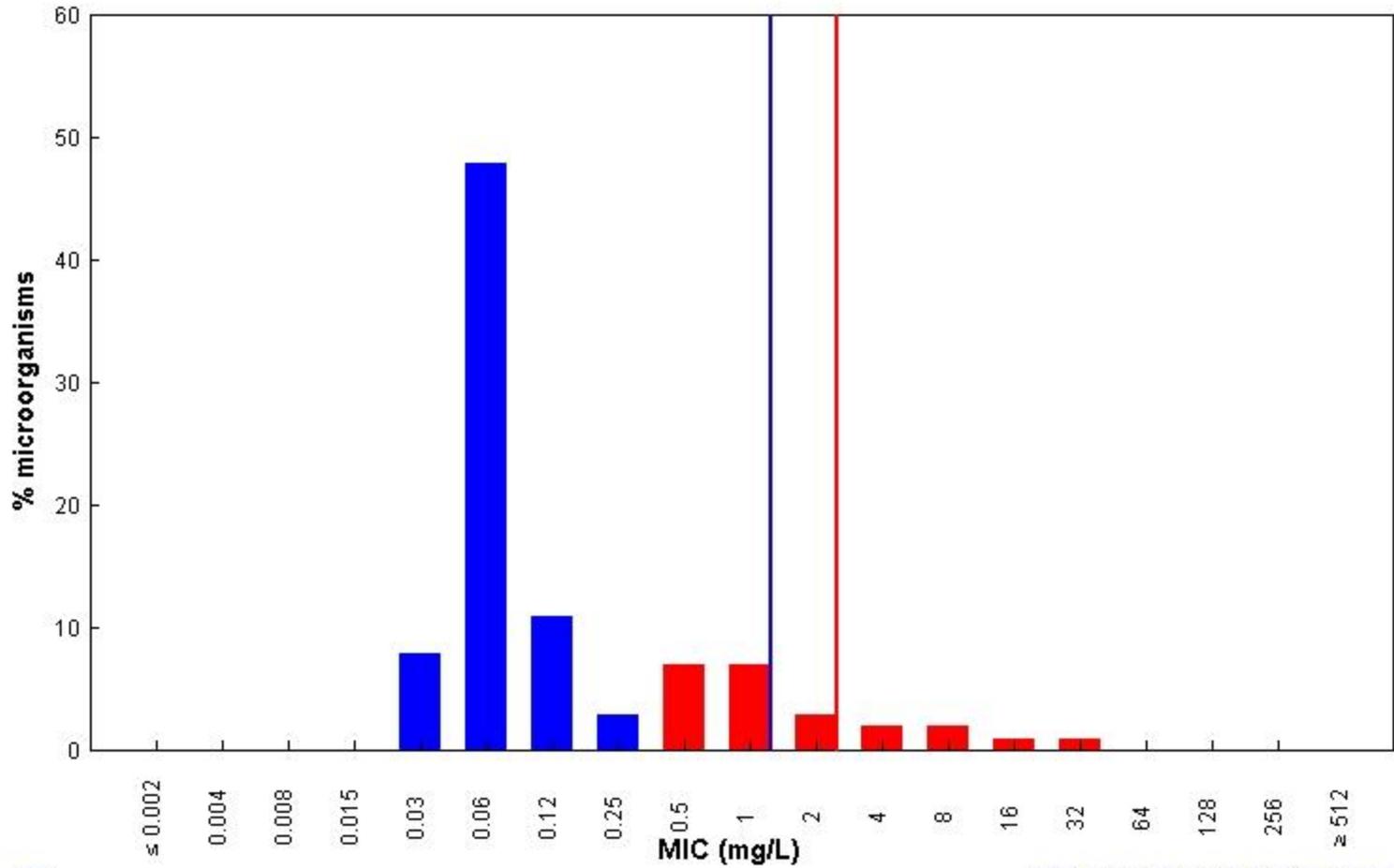


MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.125 mg/L

5602 observations (7 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 4 mg/L

**Levofloxacin / *Klebsiella pneumoniae***  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-06-06**

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

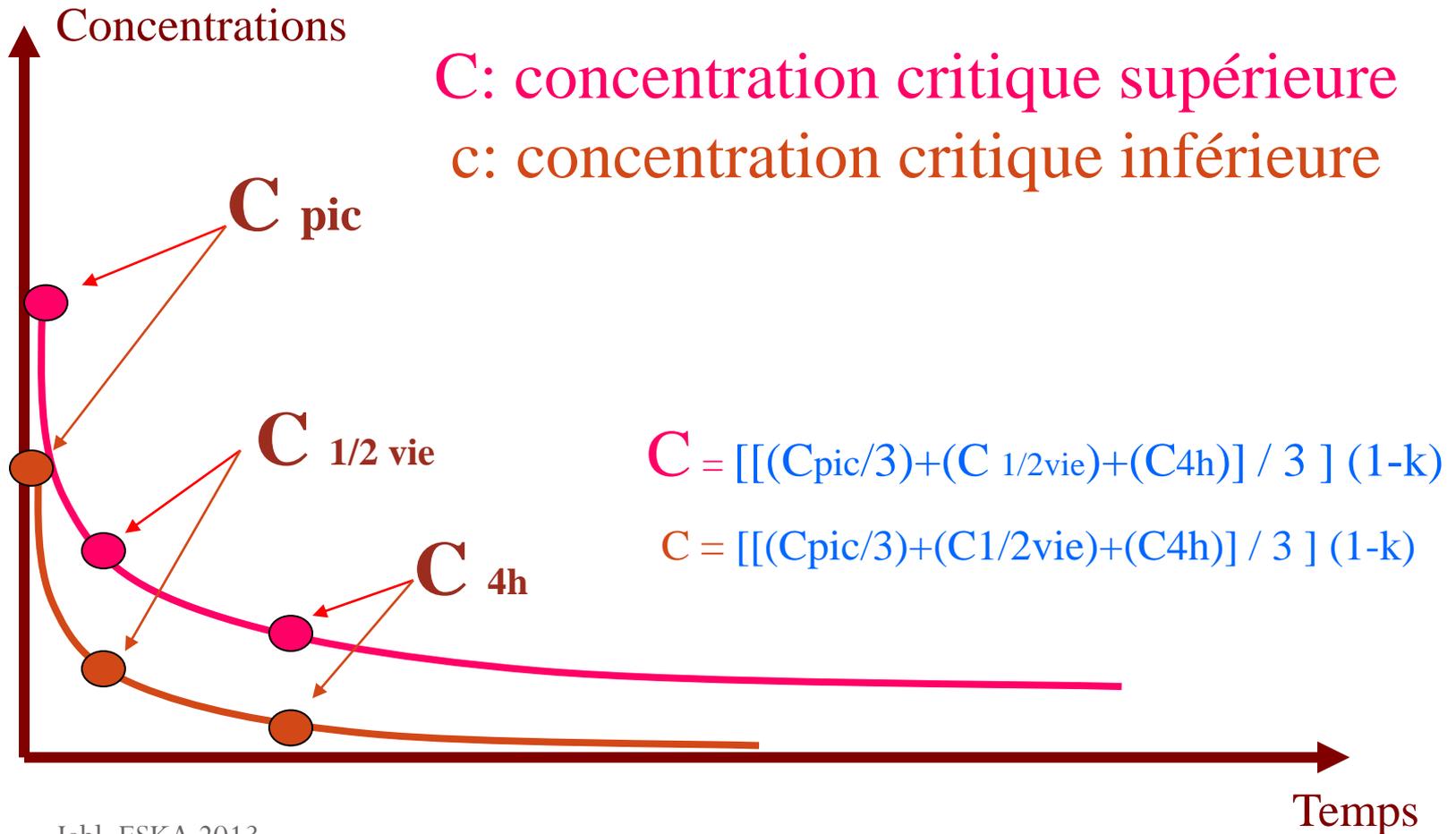


MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

3674 observations (6 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Comment sont établis les breakpoints?

## B- La pharmacocinétique



Comment sont établis les breakpoints?

# C- La pharmacodynamie

## Etudes infections expérimentales

- doses croissantes
- fractionnement
- recherche des paramètres clefs:
  - T>nCMI
  - ASC/CMI
  - Cpic/CMI
  - Cres/CMI.....

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2004, p. 63-68  
0066-4804/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.48.1.63-68.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 48, No. 1

## In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin

Nasia Safdar,<sup>1\*</sup> David Andes,<sup>1</sup> and W. A. Craig<sup>2</sup>

Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, University of Wisconsin,<sup>1</sup> and Department of Medicine, Section of Clinical Pharmacology, William S. Middleton Memorial Veterans Affairs Hospital,<sup>2</sup> Madison, Wisconsin

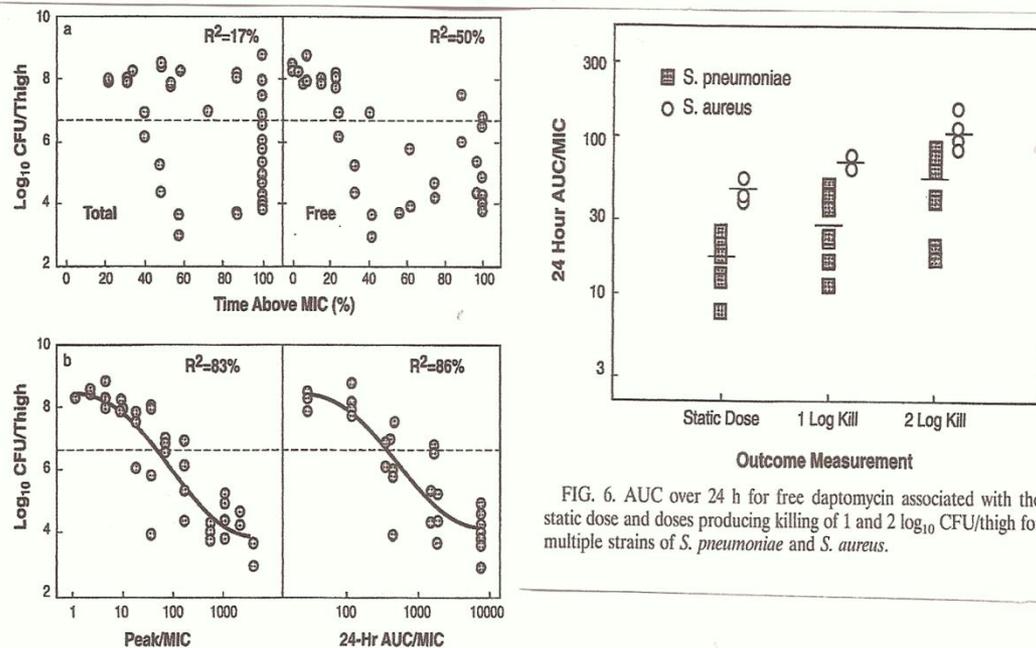


FIG. 6. AUC over 24 h for free daptomycin associated with the static dose and doses producing killing of 1 and 2 log<sub>10</sub> CFU/thigh for multiple strains of *S. pneumoniae* and *S. aureus*.

## PK/PD des bêta-lactamines: Efficacité corrélée à des résiduelles = 8 X CMI

CMI	concentrations résiduelles cibles (8xCMI)	Résiduelles des C3G, C4G en IntraVeineuse Discontinue	
		3 x 1g	3 x 2g
<b>0.01</b>	<b>0.08</b>	< 2	< 5 jusqu'à 15
<b>0.1</b>	<b>0.8</b>		
<b>0.5</b>	<b>4</b>		
<b>1</b>	<b>8</b>		
<b>2</b>	<b>16</b>		
<b>4</b>	<b>32</b>		

**Perf continue**



# 1- Pharmacodynamics: summary

Breakpoints of C3-C4 G, ATM (Pip-Taz)

HAD to be lowered

(at least lower breakpoints)

- cefotaxime: 1-2
- ceftazidime: 1-4
- ceftriaxone: 1-2    *VS*    **4-32 a few years ago !**
- cefepime: 1-4
- cefpirome: 1-8
- aztreonam: 1-8

# Comment sont établis les breakpoints?

- 4-Clinique

**Etudes des échecs/succès cliniques en fonctions des CMI des bactéries responsables**

recherche de la CMI frontière

- Glycopeptides et staphylocoques

Echecs thérapeutiques a partir de **CMI > 2mg /l**, ou alors nécessité d'utiliser des posologies « néphrotoxiques »

*Ribak et al. Vanco ther guidelines, summary of consensus recommandations CID, 2009,49:325-328*

- C3-C4G et entérobactéries BLSE

Infections bactériémiques à *K.pneumoniae* BLSE (+). Traitées par C3G ou ATM.

Les échecs cliniques observés essentiellement lorsque **les CMI > 2 mg/l**

Comment sont établis les breakpoints?

## D- La clinique

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

**Paterson DL:** JCM; 2001; 6: 2206-2212.

*Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing ESBL: implication for the clinical microbiology laboratory.*

***K. pneumoniae CMI < 2 mg/L***

**Lee NY et al:** *cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible (!! ) ESBL producing enterobacteriaceae: MIC matters*

**CMI maximum : 1mg/L (USA = 8 !)**

**Ribak et al.:** CID, 2009,49:325-328

*Vancomycin therapeutic guidelines, summary of consensus recommendations*

**CMI > 2: problèmes tolérance**

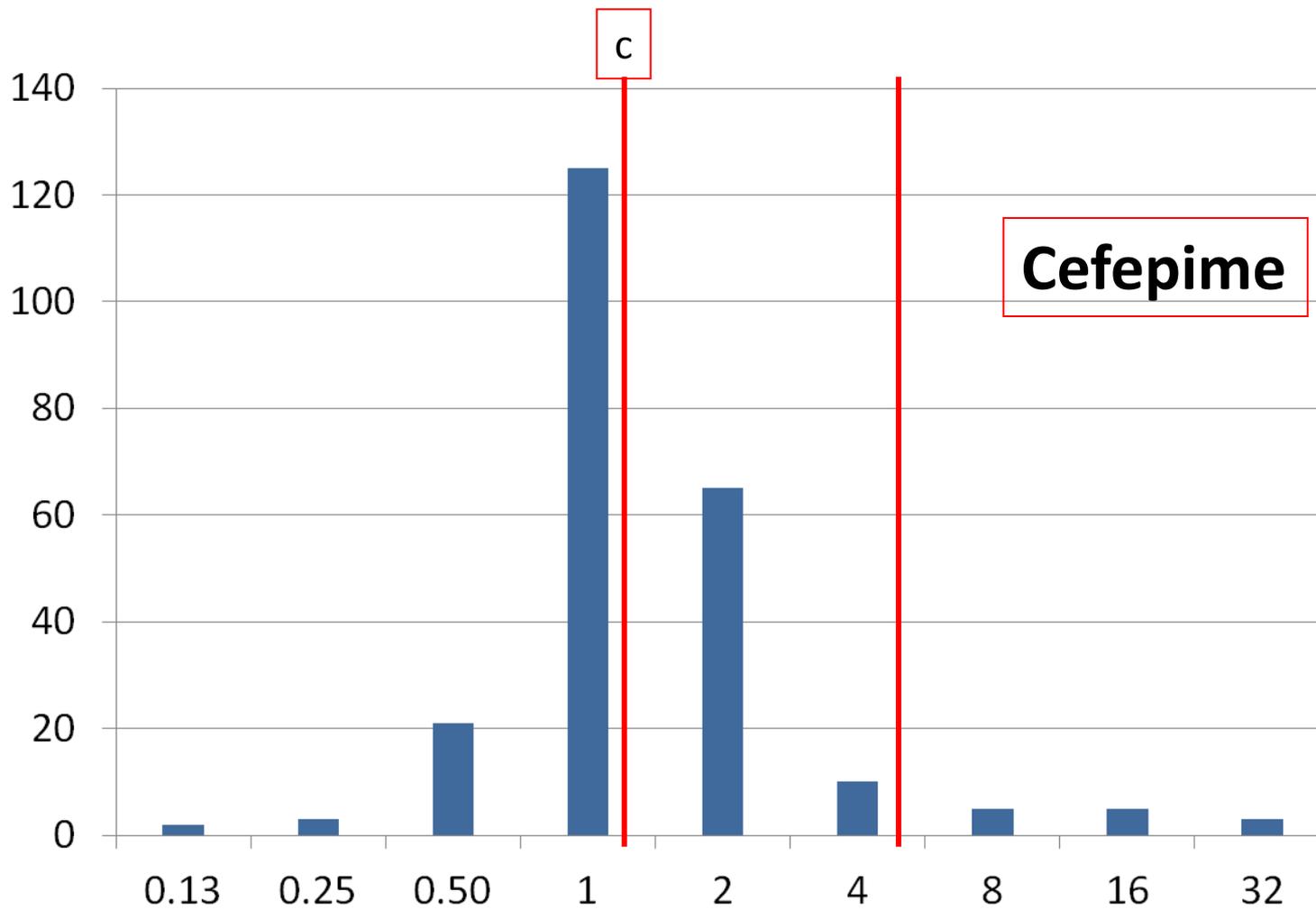
## Beta-lactamines , prévention de l'émergence de résistance et concentrations critiques

- **Le pré-requis: AUC / CMI >250**
- Nécessite un plateau de perfusion continue de 20 mg/l pour l'imipénème à une CMI = 2
- Valeur inatteignable pour l'imipénème:
  - instable en perfusion continue
  - posologies trop faibles en administration discontinue
- Rappel : concentrations critiques en France:
  - Imipénème: 2-8
  - Méropénème: 2-8
  - Doripénème: 1-4
  - Ertapénème: 0.5 – 1

# Conséquences de l'abaissement des concentrations critiques pour bêta-lactamines et entérobactéries

- Toutes les bactéries « sauvages » restent sensibles
- La majorité des bactéries hébergeant des enzymes (BLSE, CHN) sont « I » ou « R »
- Néanmoins un %age significatif de bactéries BLSE/ CHN + sont désormais classées « sensibles » sur des bases de PK/PD.
- Une concentration critique inférieure = 1 mg/l représente une marge de sécurité confortable puisque des concentrations résiduelles de l'ordre de 8 mg/l sont facilement atteignables

# *Enterobacter aerogenes* ESBL + (TEM-24, SHV-4) n= 236



# Entérobactéries BLSE +, dont la CMI < c

AVANT 2011: Interprétation en fonction des enzymes

Carbapénèmes

S

I

R

1

2

Céphalosporines ?

APRES 2011: Interprétation en fonction des CMI

# Conclusion

Les bases des modifications des concentrations critiques des antibiotiques sont étroitement liées aux différents éléments intervenant dans l'établissement de ces concentrations critiques

- microbiologiques
- pharmacocinétiques
- pharmacodynamiques
- cliniques

Ces modifications répondent à un objectif double:

- Efficacité clinique
- écologique