

L'antibiogramme: concentrations critiques diamètres CMIs

François JEHL

Service de bactériologie,
Plateau Technique de Microbiologie,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Faire un antibiogramme c'est quoi?

- Positionner des CMI (mesurées par dilution, microdilution, bandelettes à gradient, diffusion) par rapports à des concentrations critiques.
- Les critères de détermination de ces concentrations critiques évoluent pour des raisons:
 - microbiologiques: cut-off épidémiologiques
 - PK/PD: données récentes
 - cliniques: échecs thérapeutiques

Les concentrations critiques

Comment sont – elles établies?

3 approches complémentaires:

- A- bactériologique
- B- pharmacodynamique
 - C- clinique

Comment sont établis les breakpoints?

A- La bactériologie

A- La concentration critique
épidémiologique,

ou

epidemiological cut-off

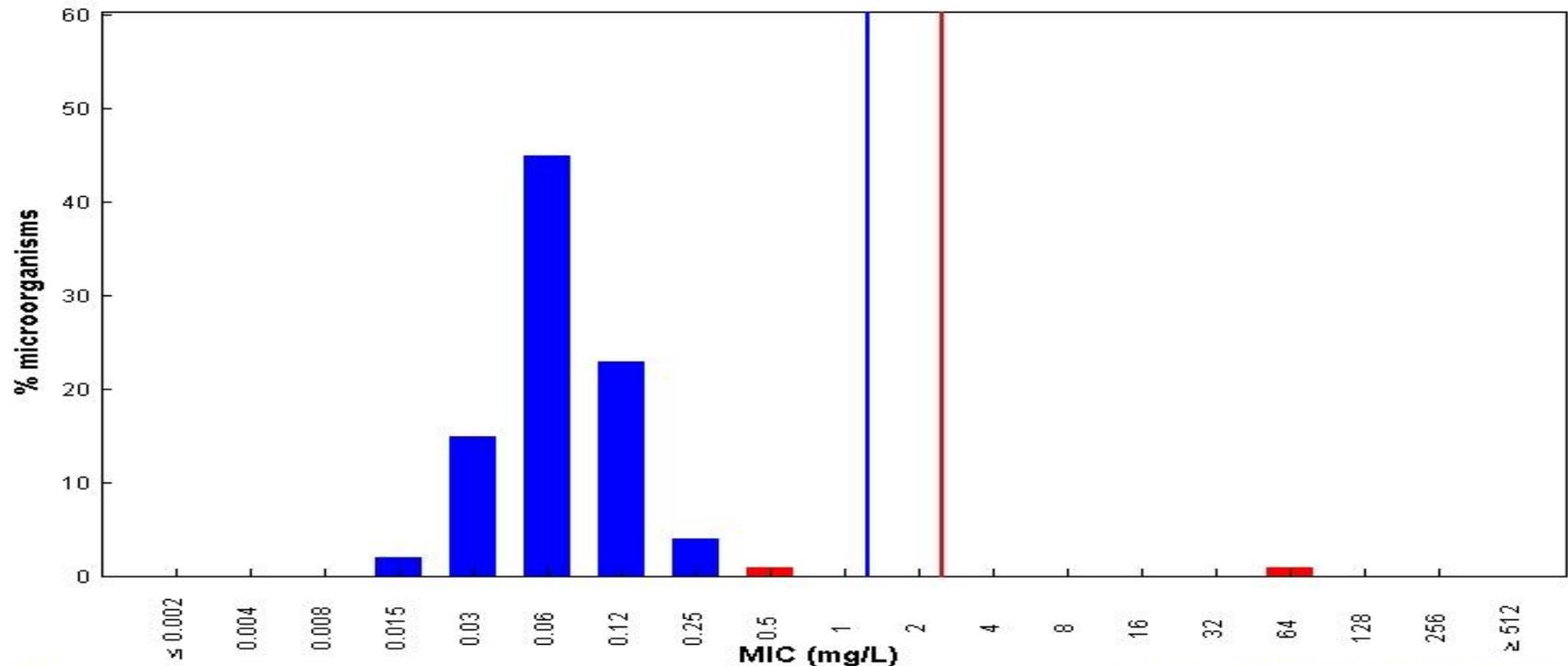
ou encore

e-coff

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

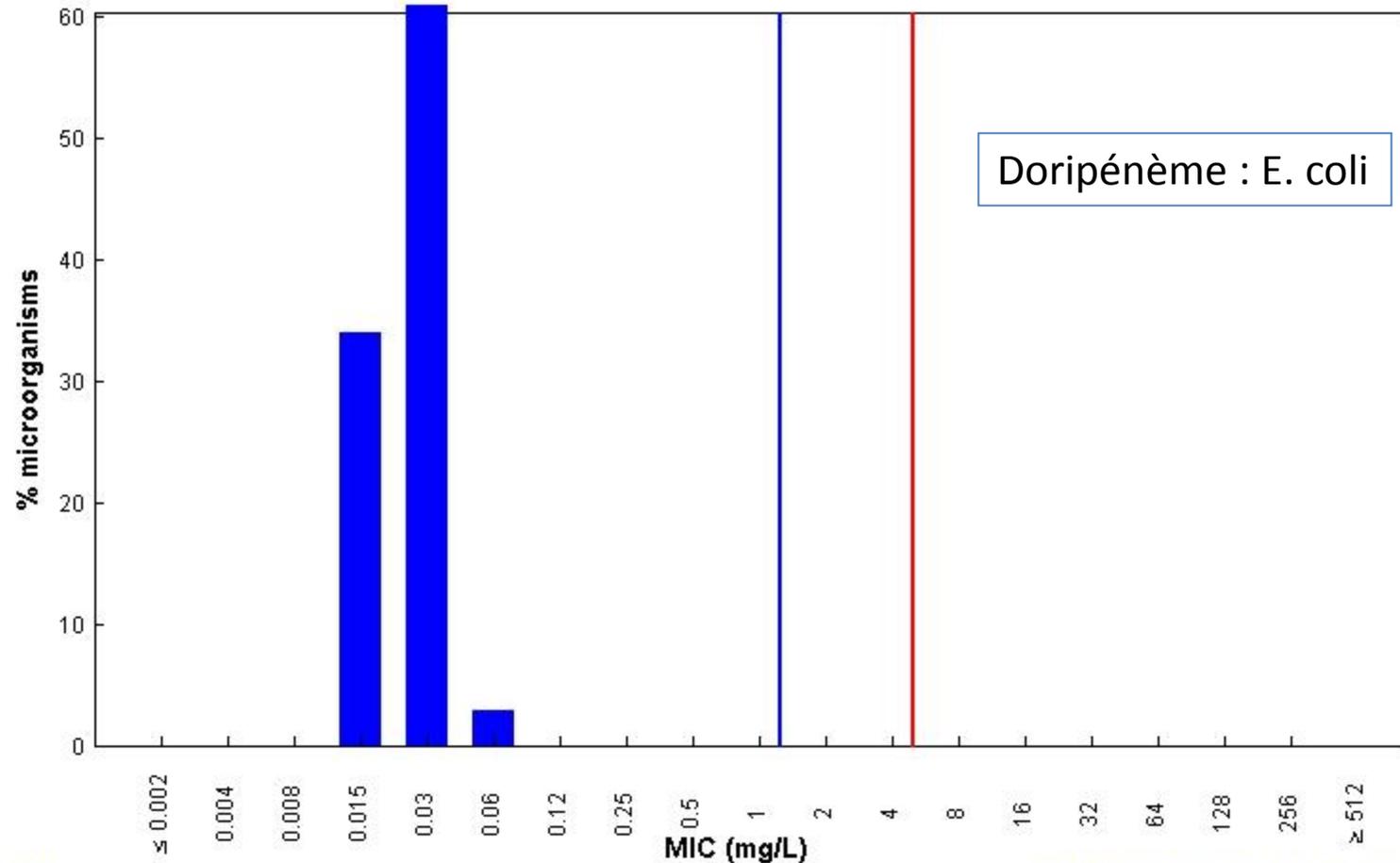
Jehl-ESKA 2015

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

Approche bactériologique des breakpoints: 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

Concentrations critiques CA-SFM/EUCAST et distribution des phénotypes sauvages

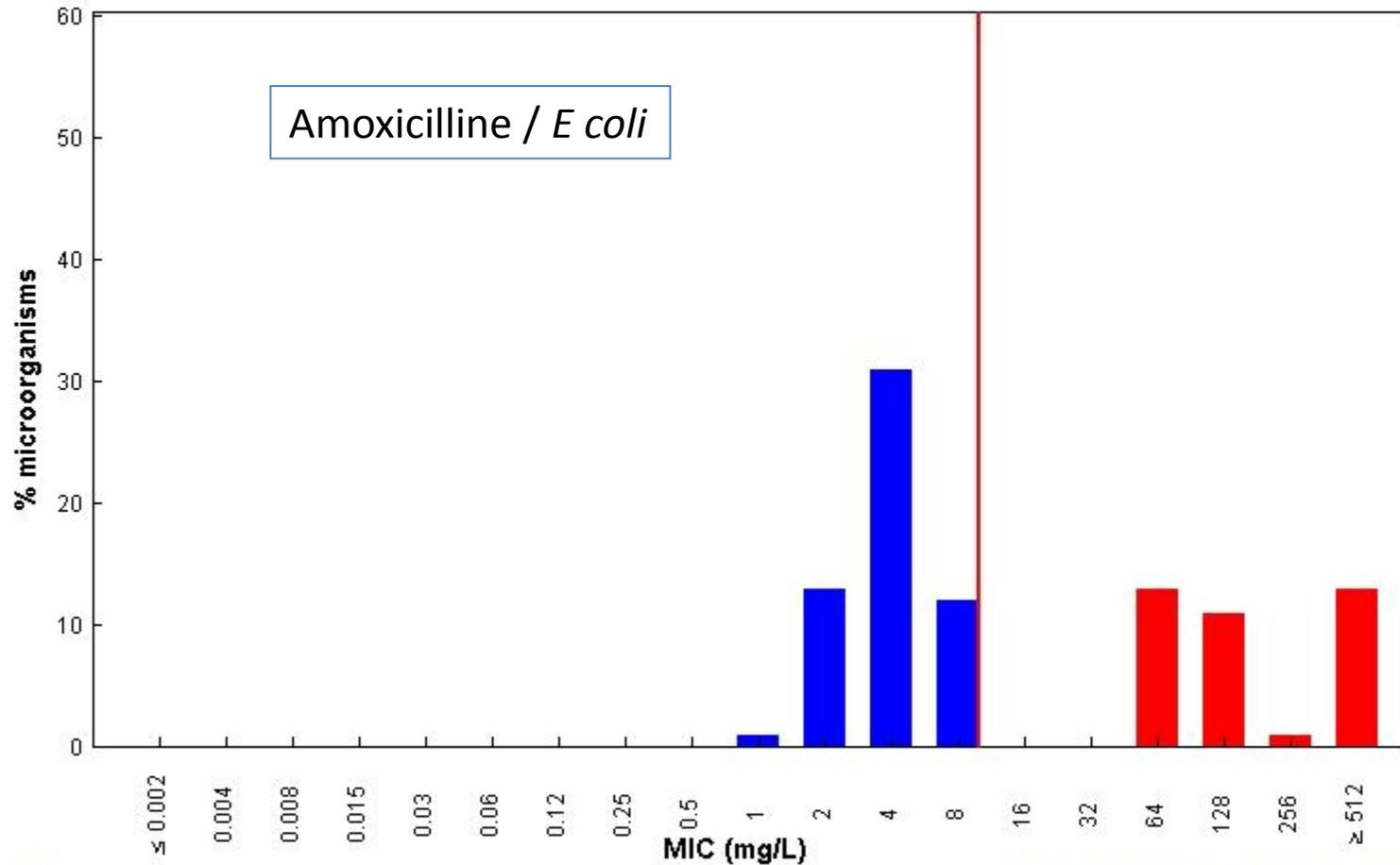
La différence entre les individus à l'intérieur du phénotype sauvage **est négligeable car elle n'a pas de conséquences cliniques**

Approche bactériologique des breakpoints: E-coffs

Amoxicillin / *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 ≤ 8 mg/L

5277 observations (20 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ - mg/L, R > 8 mg/L

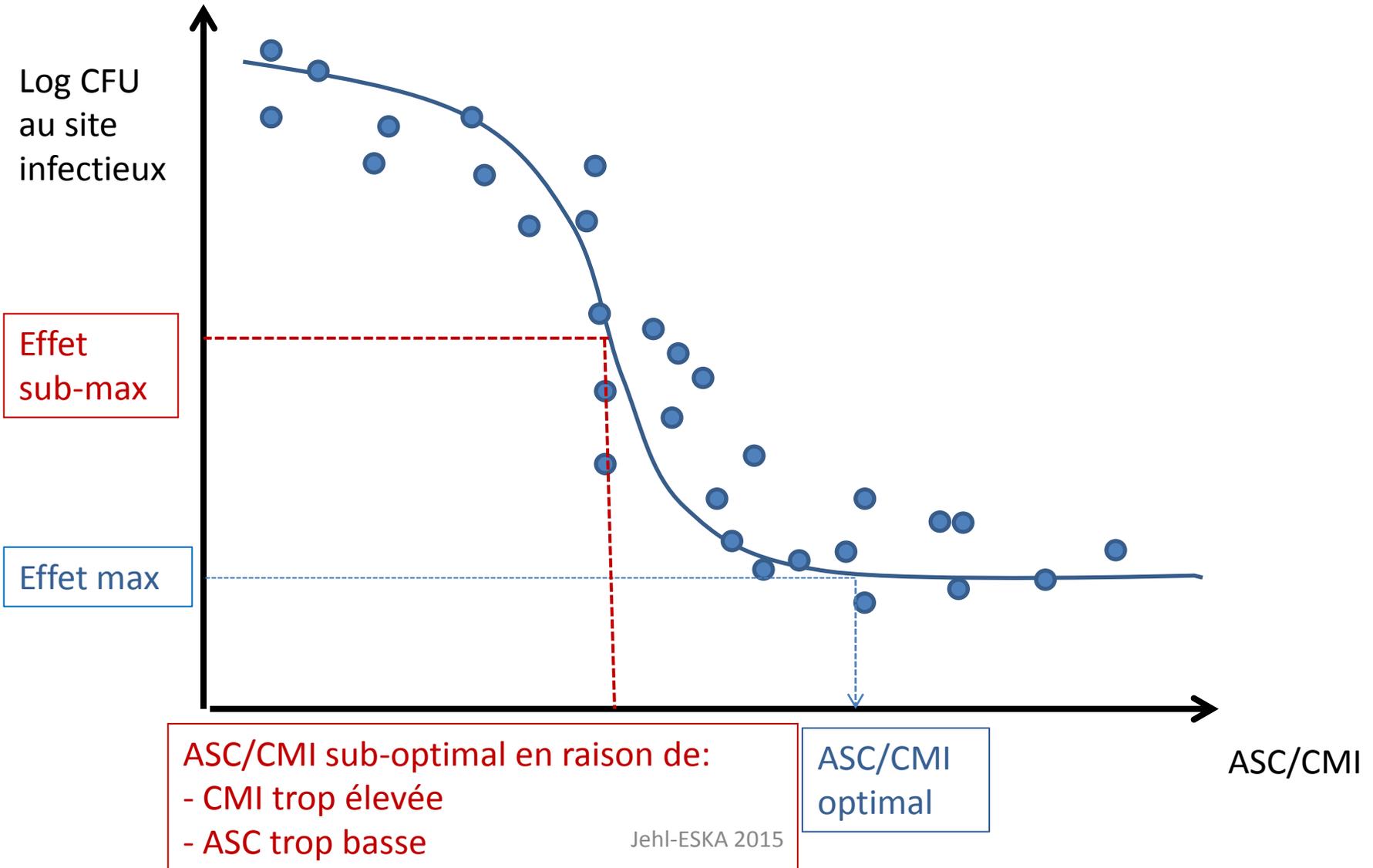
Concentrations critiques CA-SFM/EUCAST et distribution des phénotypes sauvages

- La différence entre les individus a l'intérieur du phénotype sauvage **est négligeable et n'a pas de conséquences cliniques**

« Les concentrations critiques ne devraient jamais couper la distribution des CMI « sauvages », au moins pour les espèces cliniquement importantes »

- en raison des limites de la reproductibilité de la CMI comme des diamètres, cela conduirait a une **mauvaise reproductibilité de la catégorisation clinique**

Comment sont établis les breakpoints? B- La pharmacodynamie



Comment sont établis les breakpoints?

C- 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*

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

Ribak et al.: *Vancomycin therapeutic guidelines, summary of consensus recommendations*

CID, 2009,49:325-328

CMI > 2: problèmes tolérance

Les concentrations critiques en questions

- Pourquoi plusieurs concentrations critiques en fonction de la posologie?
- Pourquoi plusieurs concentrations critiques en fonction du genre?
- Pourquoi plusieurs concentrations critiques en fonction du site infectieux?
- Place de la mesure de la CMI

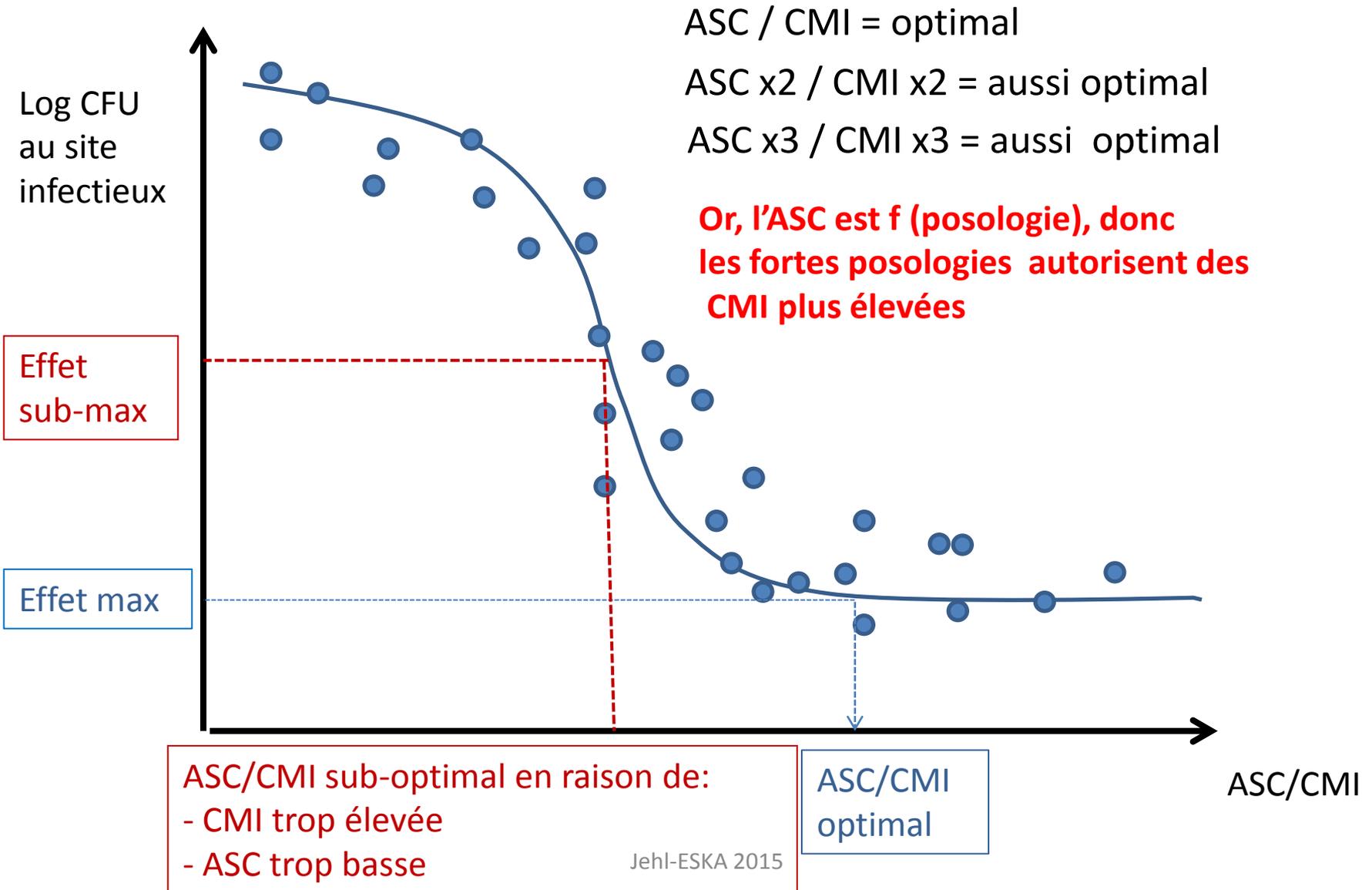
Les concentrations critiques PK/PD

- Elles ne sont pas spécifiques d'espèces
- Pour certaines familles d'antibiotiques, les concentrations critiques supérieures sont reliées à des posologies supérieures à celles des concentrations critiques inférieures.
- **Notion de concentration critique en fonction de la posologie**

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

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

Concentrations critiques en fonction de la posologie

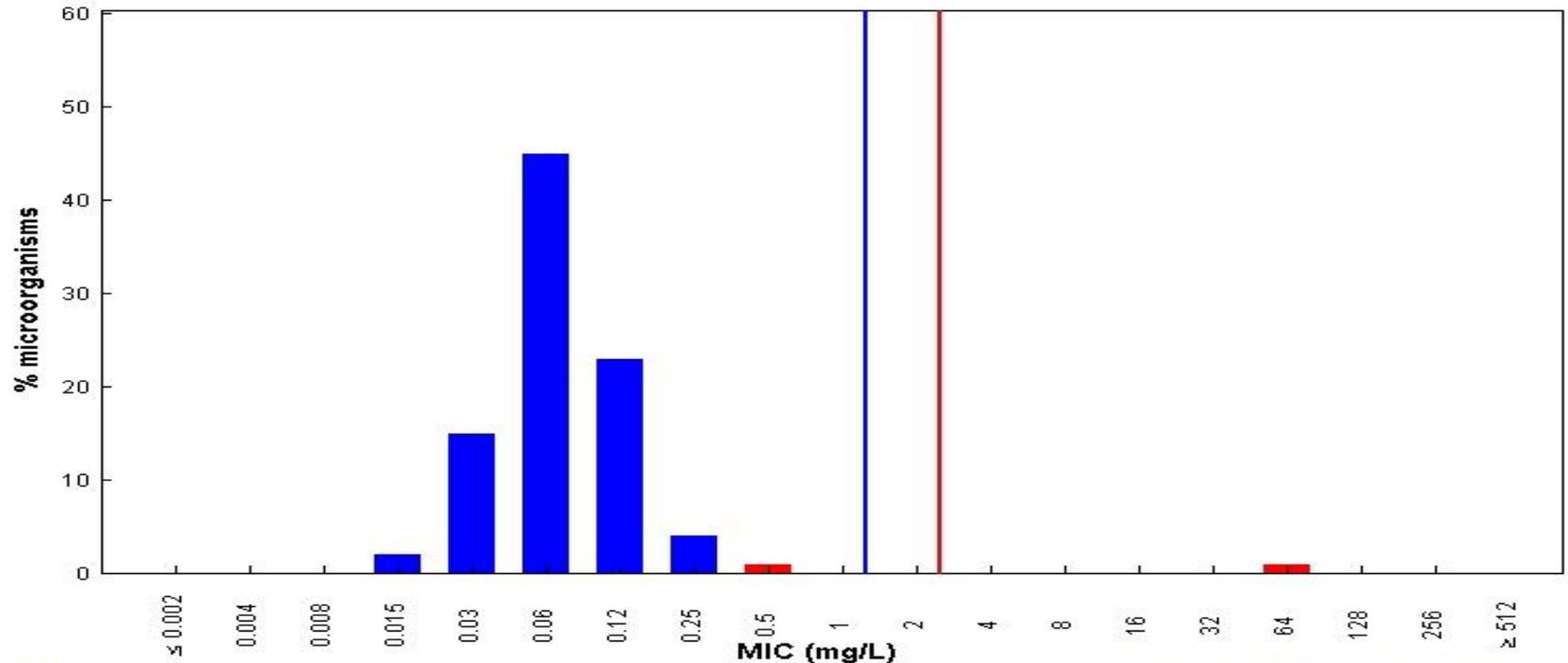


Concentrations critiques en fonction du genre

Le rôle des cut-off épidémiologiques

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

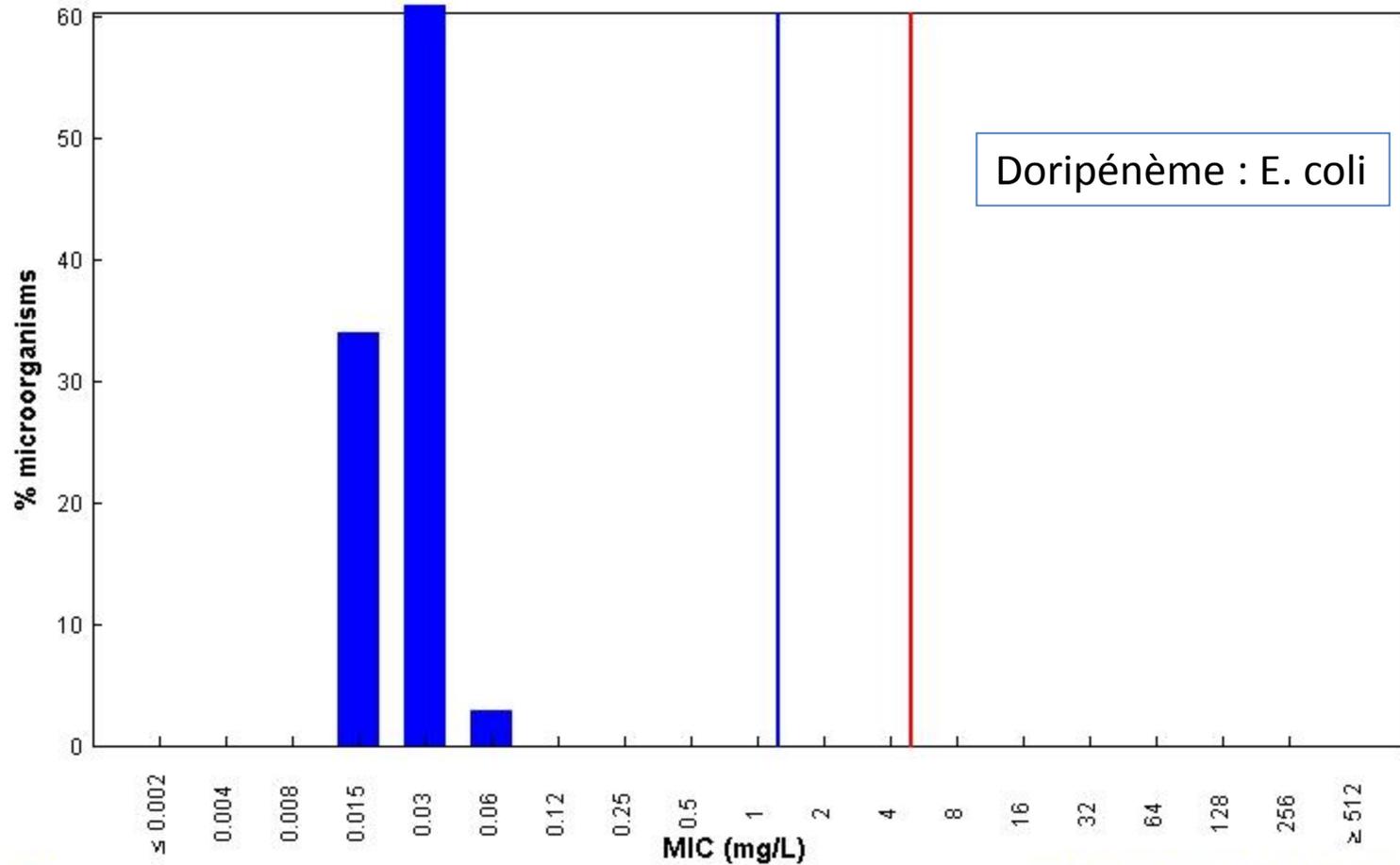


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

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

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

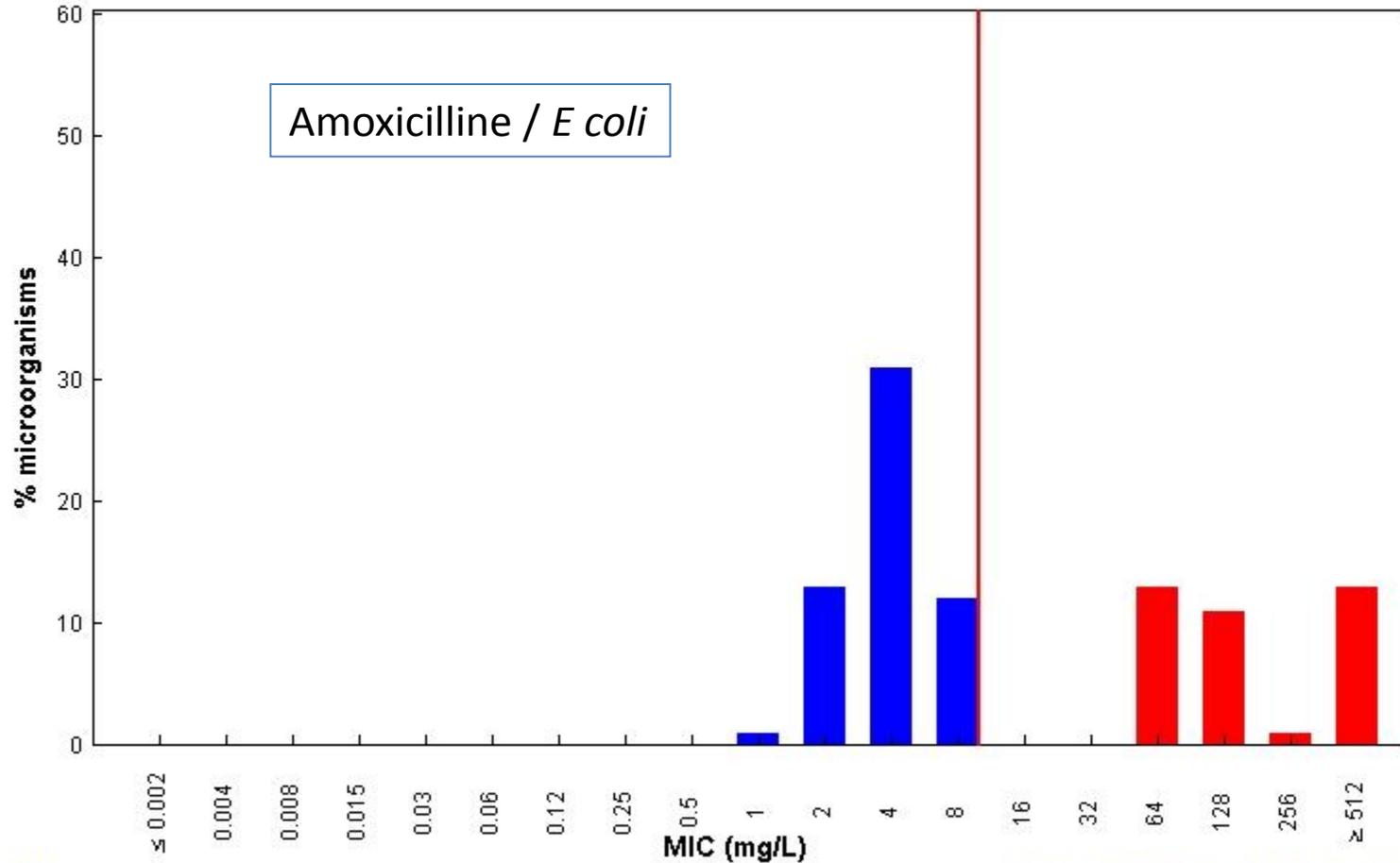


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.125 mg/L

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

Amoxicillin / 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

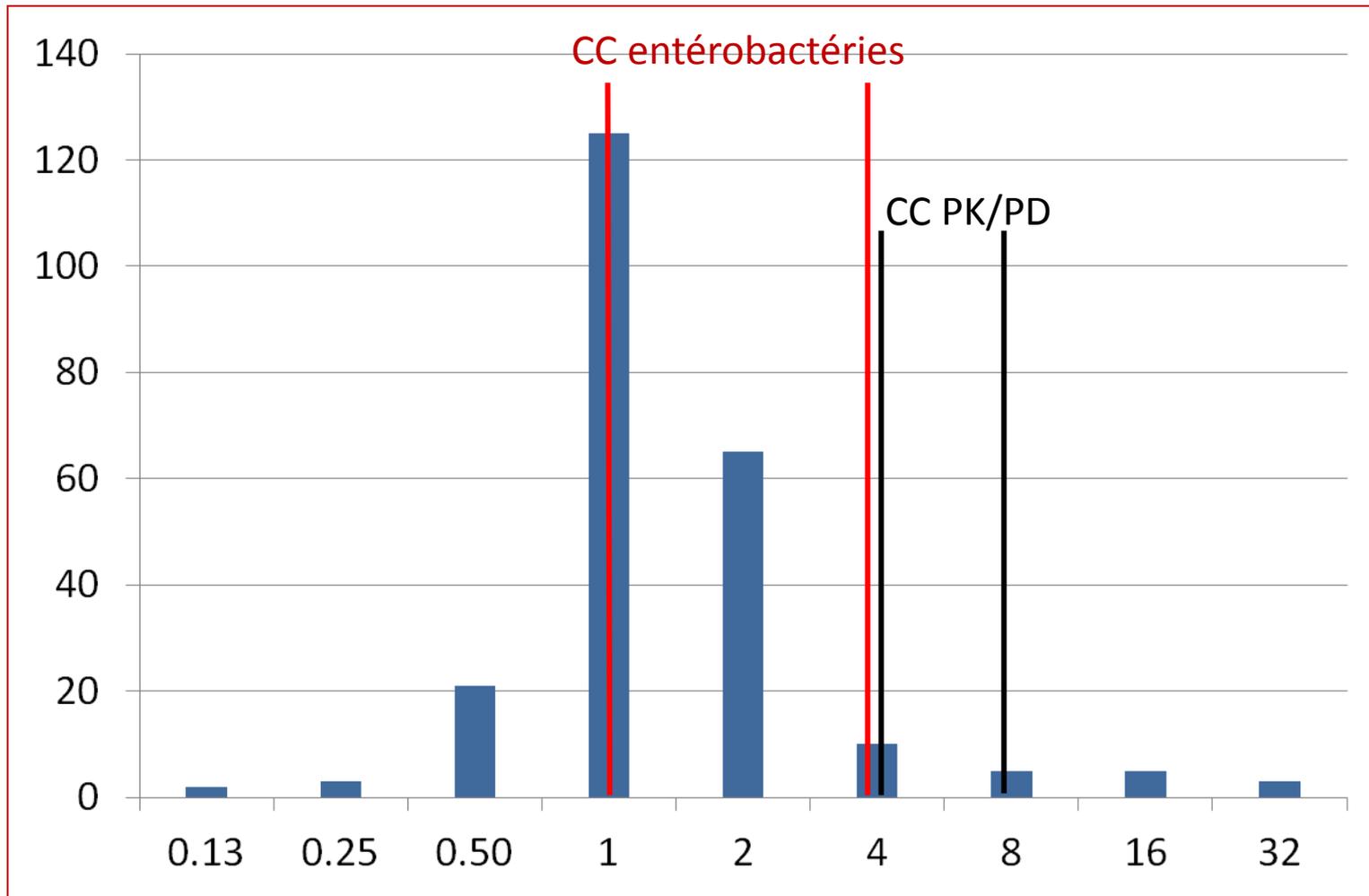


MIC
Epidemiological cut-off: WT \leq 8 mg/L

5277 observations (20 data sources)
Clinical breakpoints: S \leq - mg/L, R $>$ 8 mg/L

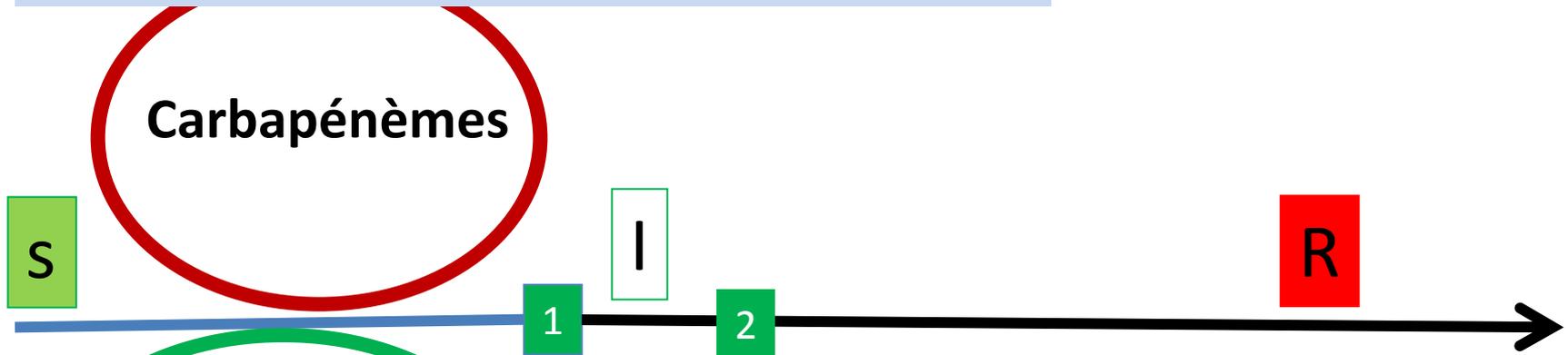
La concentration critique ne doit pas couper la population sauvage , cad ne doit pas être inférieure au cut-off épidémiologique. Mais il est des situations ou il peut être prudent de rabaisser les concentrations critiques le plus près possible des cut-off

Enterobacter aerogenes ESBL + et **CEFEPIME** (n=236)



Entérobactéries BLSE +, dont la CMI < c

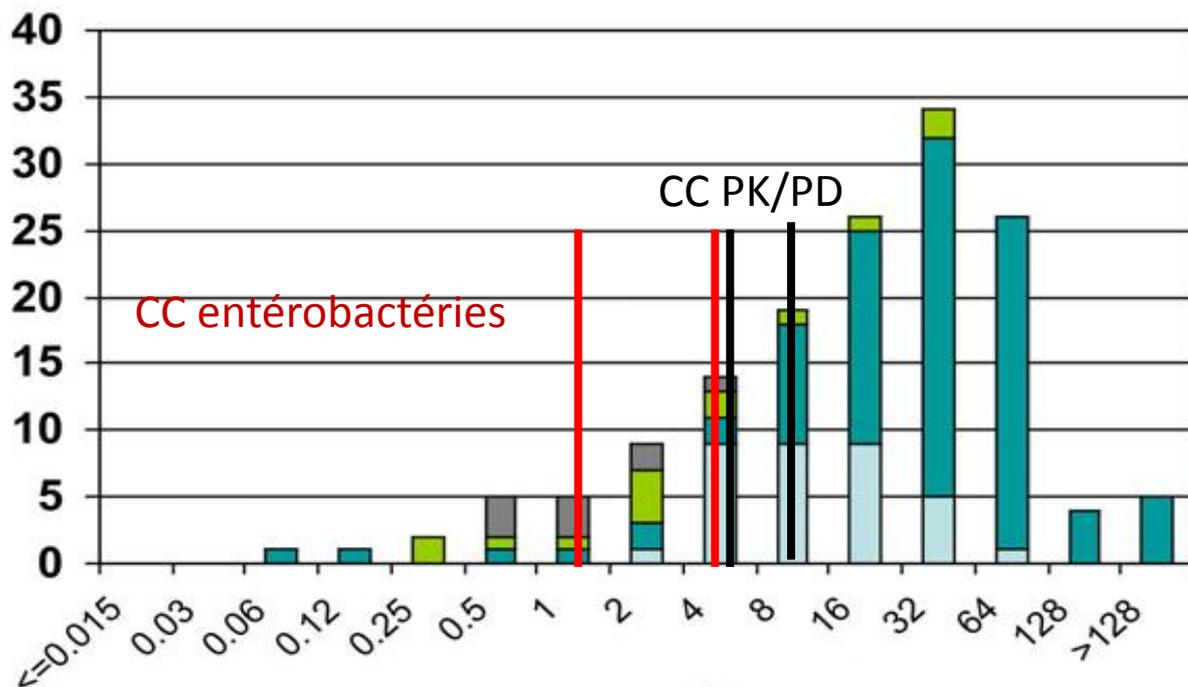
AVANT 2011: Interprétation en fonction des enzymes



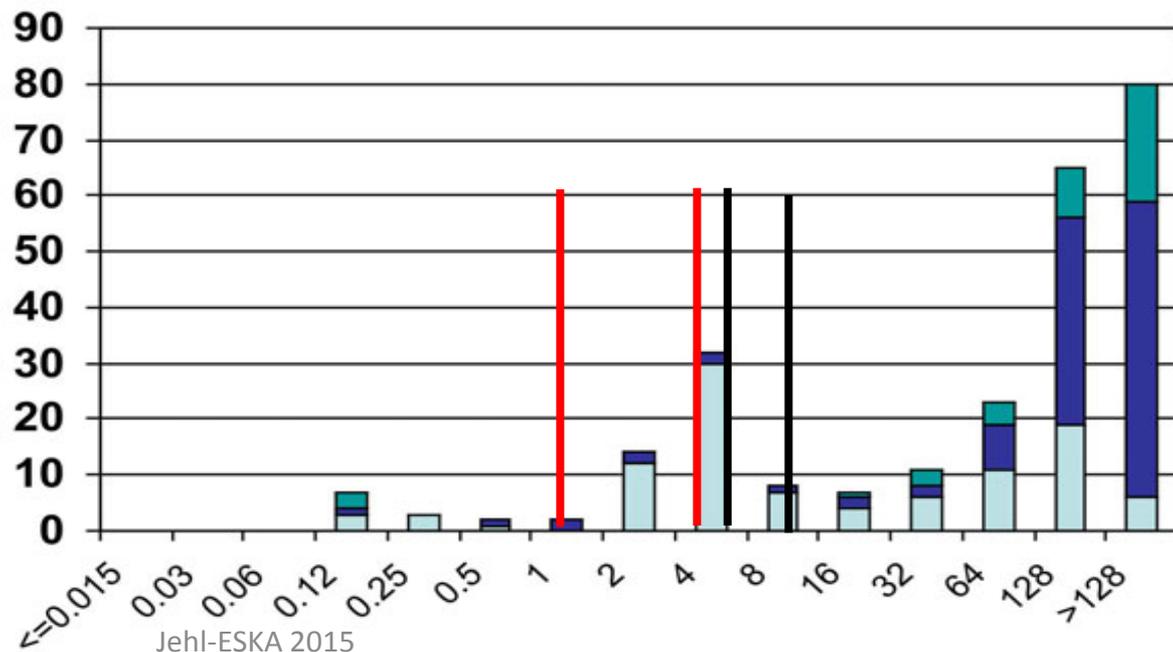
Céphalosporines ?

Mesure de la CMI: le cas échéant
choix de la molécule:
ceftazidime, céfépime, aztréonam...

APRES 2011: Interprétation en
fonction des CMI



Enterobacteriaceae
Amp C+ and **aztreonam**



Enterobacteriaceae
ESBL+ and **aztreonam**

Concentrations critiques en fonction du genre/espèce/famille

Concentrations critiques/ **posologie associée**

	PK/PD	Entérobactéries	Pseudomonas	Pneumocoques
Céfépime	4 - 8	1 - 4	8	1 - 2
	2x2g 3x2g		3x2g	
Céfotaxime	1 - 2	1 - 2		0.5 - 2
	3x1g 3x2g			
Ceftazidime	4 - 8	1 - 4	8	
	3x1g 3x2g		3x2g ou 4g CI	

Concentrations critiques selon le site infectieux

	c	C	charge	D	d
Amoxiciline/ ac. clavulanique	8	8	20/10	19	19
Amoxiciline/ ac. clavulanique (Cystites)	32	32	20/10	16	16

		amoxicilline	Ac clavulanique
concentrations	Sang	Concentrations faibles	
	urines	Concentrations élevées	

Concentrations critiques de la témocilline

Belgique - Angleterre

France

Belgique		
	c	C
Inf° systémique	16	32
Urines	16	32
Angleterre		
	c	
Inf° systémique	8	
Urines	32	

France		
	c	
Inf° systémique	8	
Urines	8	

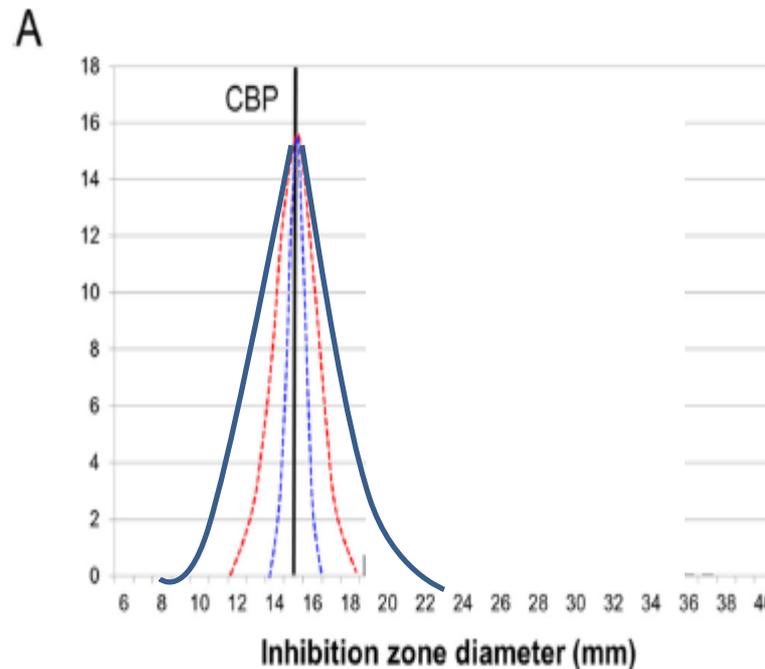
A. Causes d'erreurs de catégorisation associée à l'antibiogramme par diffusion

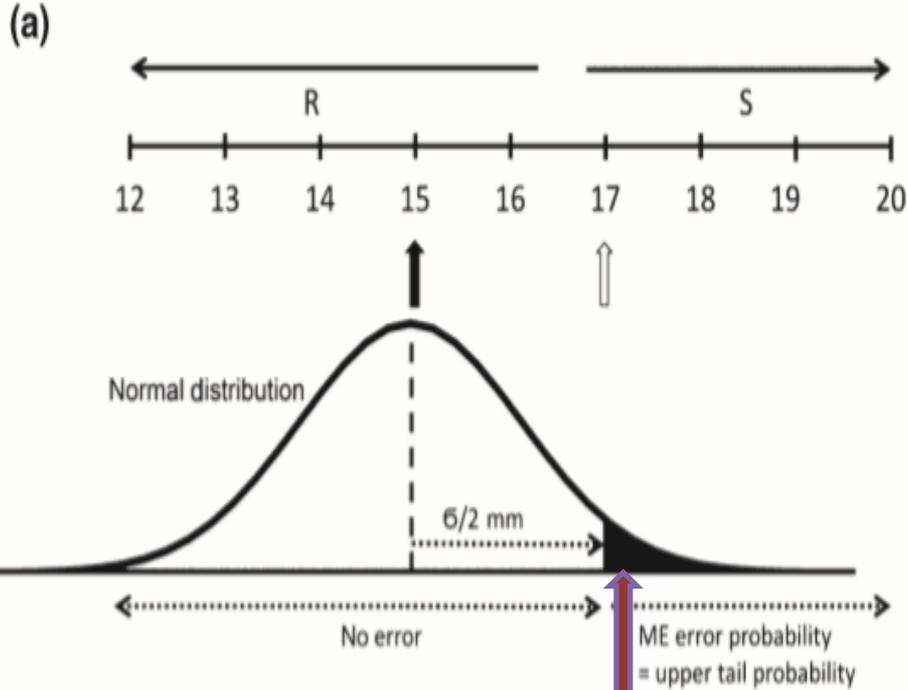
- L'erreur de catégorisation pour un couple espèce/molécule dépend :
 1. Précision de la mesure
 2. Distribution de la population
 3. Distance entre la distribution de la population et le breakpoint
 4. Prévalence relative du résistotype

1. Précision des diamètres

- **N mesures (réalisations)** de diamètre **d'une souche** dont CMI = breakpoint
- Plus la précision de mesure est grande, plus la probabilité d'assigner une mauvaise catégorisation des extrêmes d'une population est faible

En général, on observe une variabilité de 3-4 mm





Probabilité de rendre un résultat R alors qu'il est S (faux résistant)

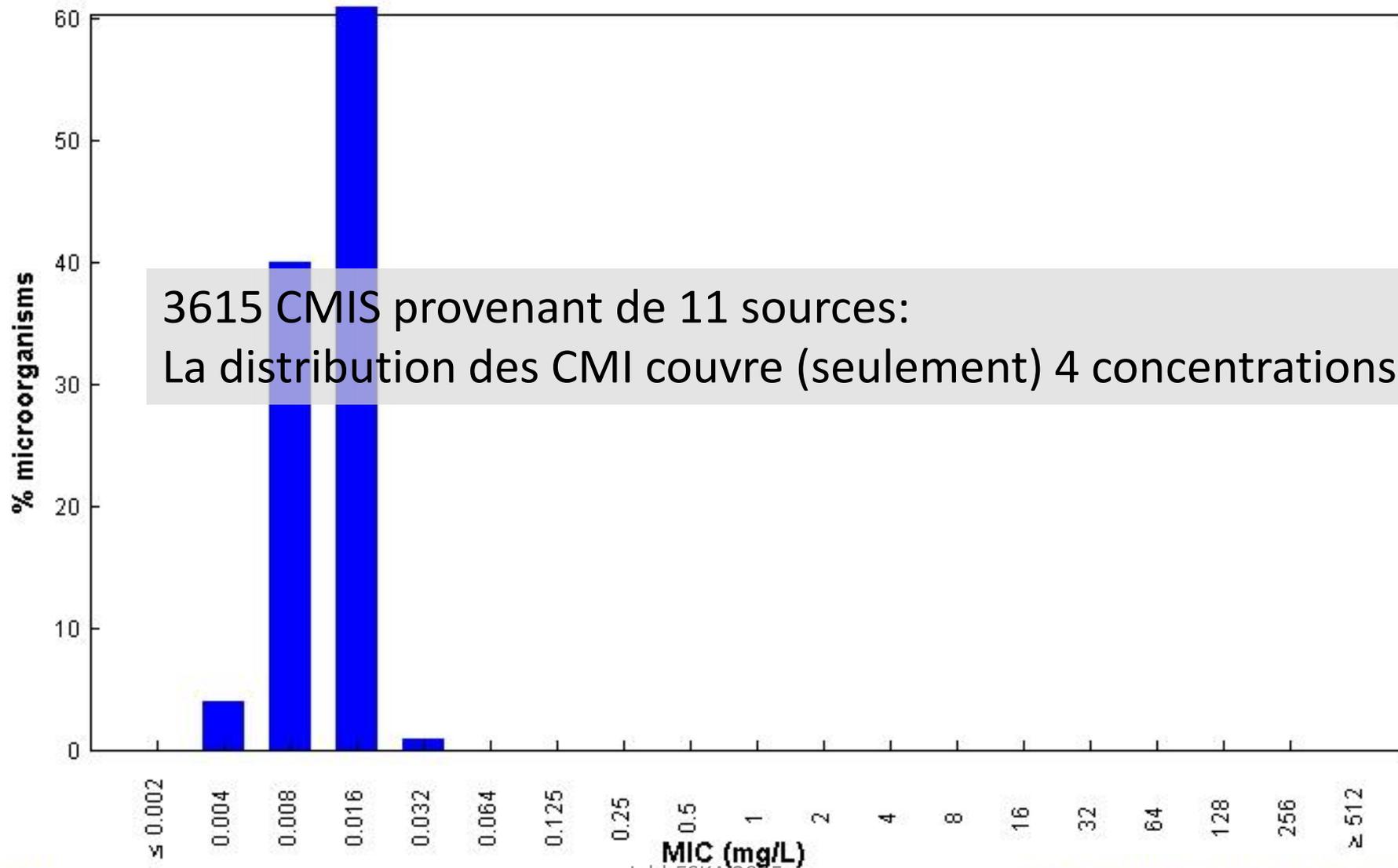
Probabilité de rendre faussement sensible un diamètre

2- Précision des CMI

Utilisation des phénotypes sauvages

Benzylpenicillin / *Streptococcus pyogenes* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

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 ≤ 0.064 mg/L

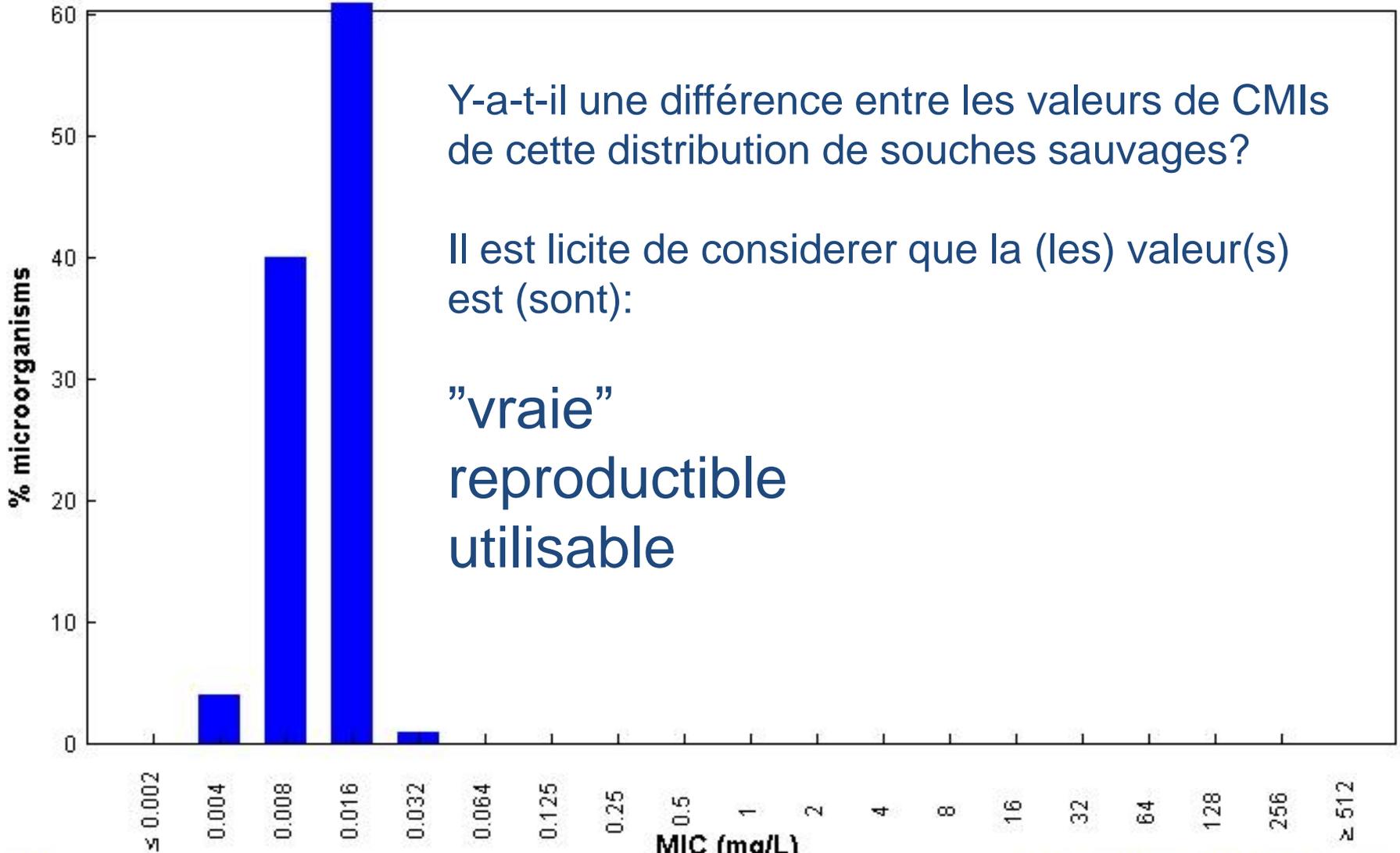
Jehl-ESKA 2015

3615 observations (11 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.25 mg/L, R > 0.25 mg/L

Benzylpenicillin / *Streptococcus pyogenes* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

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



MIC

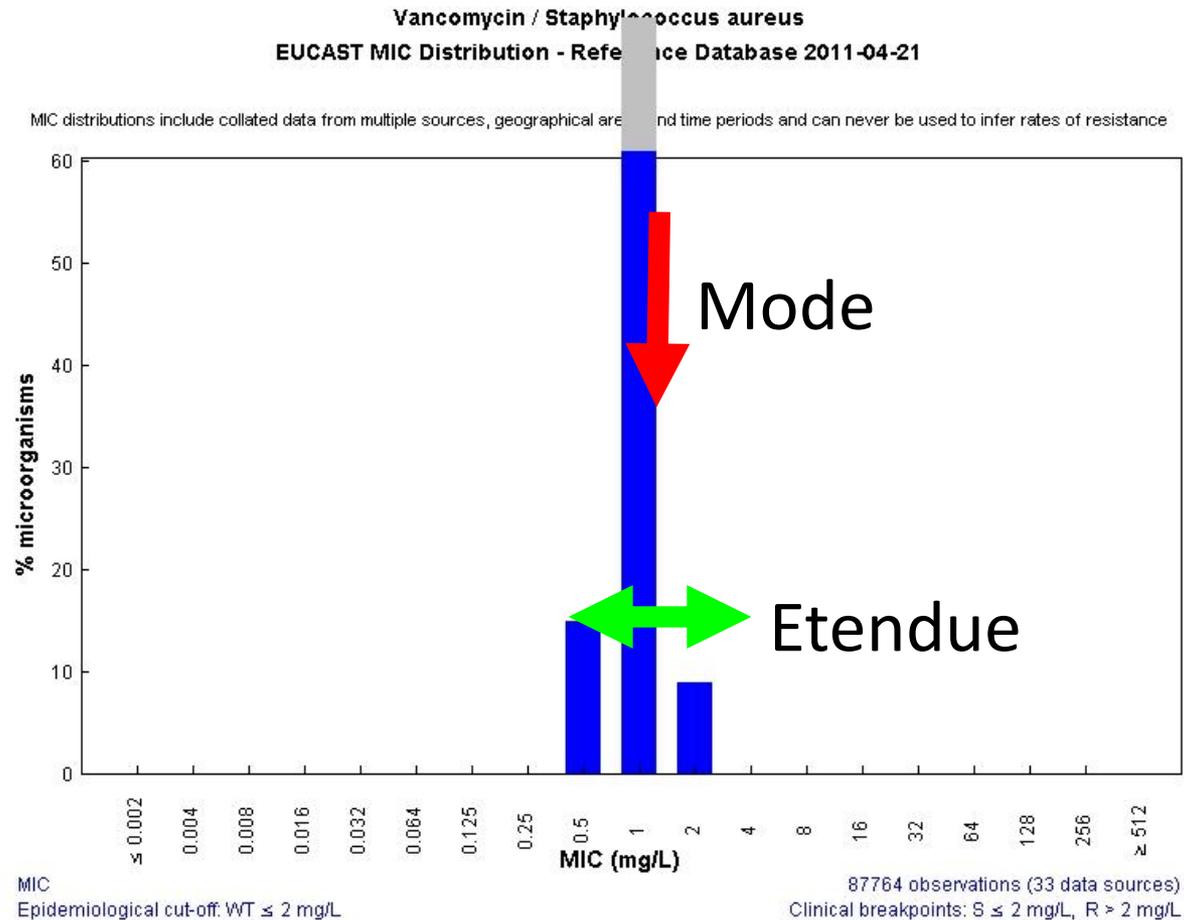
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

Jehl-ESKA 2015

3615 observations (11 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.25 mg/L, R > 0.25 mg/L

Facteurs influençant le mode et l'étendue de la distribution sauvage

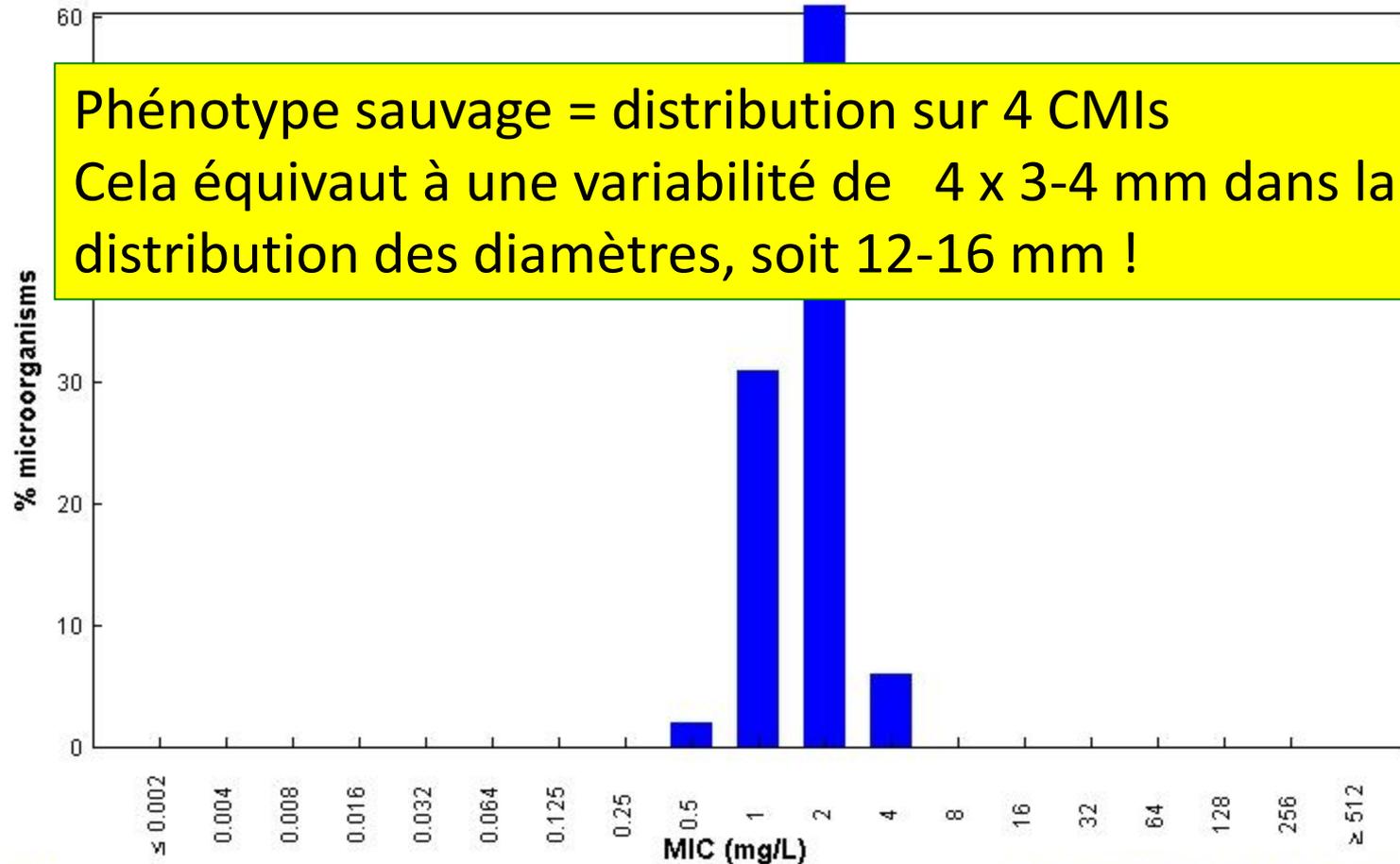


Paramètres influençant la valeur de la CMI modale de la distribution des CMI sauvages et la largeur de la distribution

- La sensibilité intrinsèque de l'espèce à l'antibiotique
- Le milieu de culture
- L'inoculum: les CMI augmentent avec des inoculum forts
- L'incubation: les CMI augmentent avec les durées d'incubation
- L'atmosphère influence certaines molécules (CO₂)
- Le pH: certaines molécules sont plus actives en milieu acide, d'autres en milieu basique.

Linezolid / Staphylococcus aureus
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-05-06

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

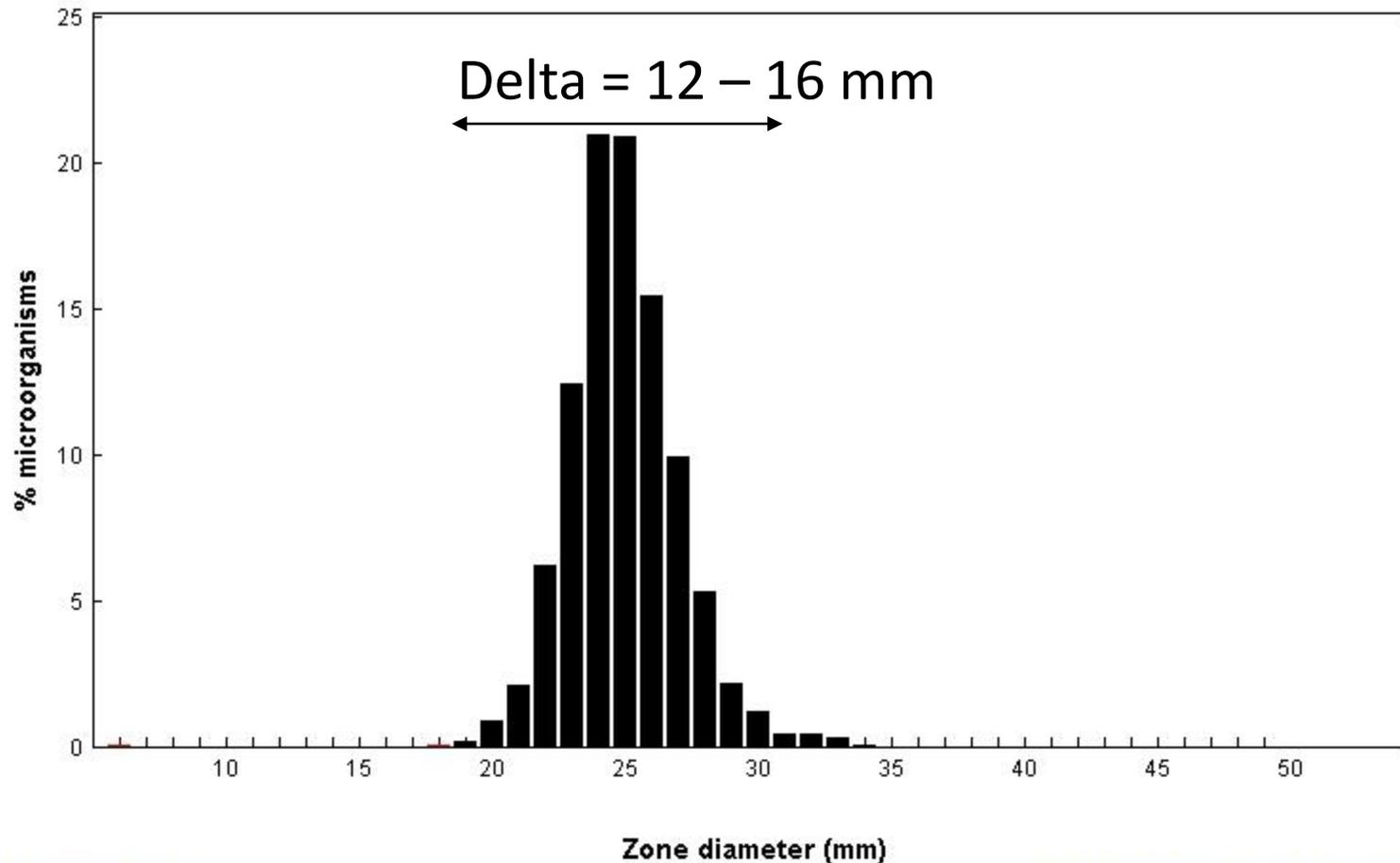


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 4 mg/L

62420 observations (22 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L

Linezolid / *Staphylococcus aureus*
EUCAST zone diameter distribution - Reference database 2011-05-06
EUCAST disk diffusion method

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

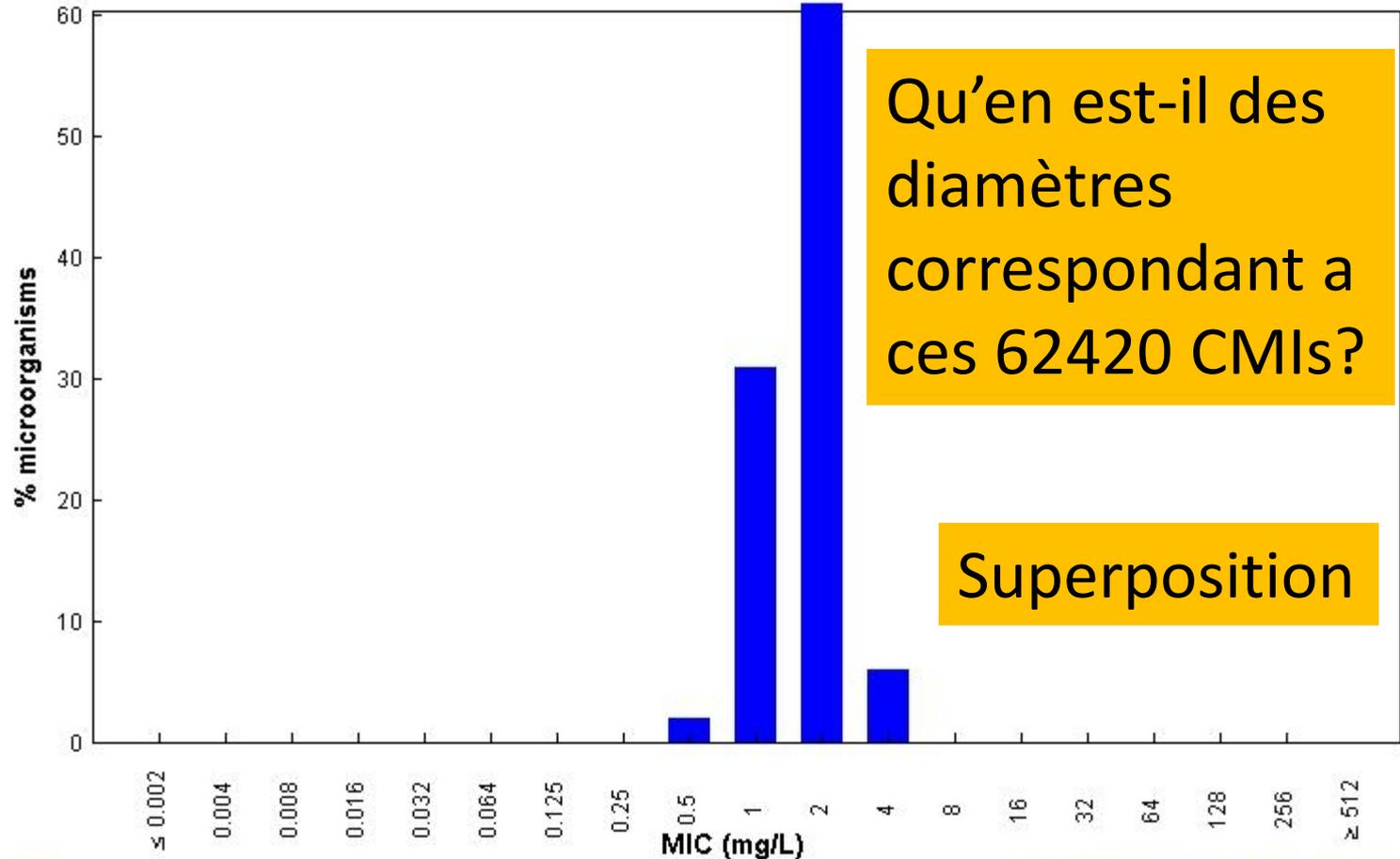


Disk content: 10
Epidemiological cut-off: WT \geq 19 mm (MIC: \leq 4 mg/L)

5273 observations (5 data sources)
Clinical breakpoints: S \geq 19 mm, R $<$ 19 mm

Linezolid / Staphylococcus aureus
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-05-06

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



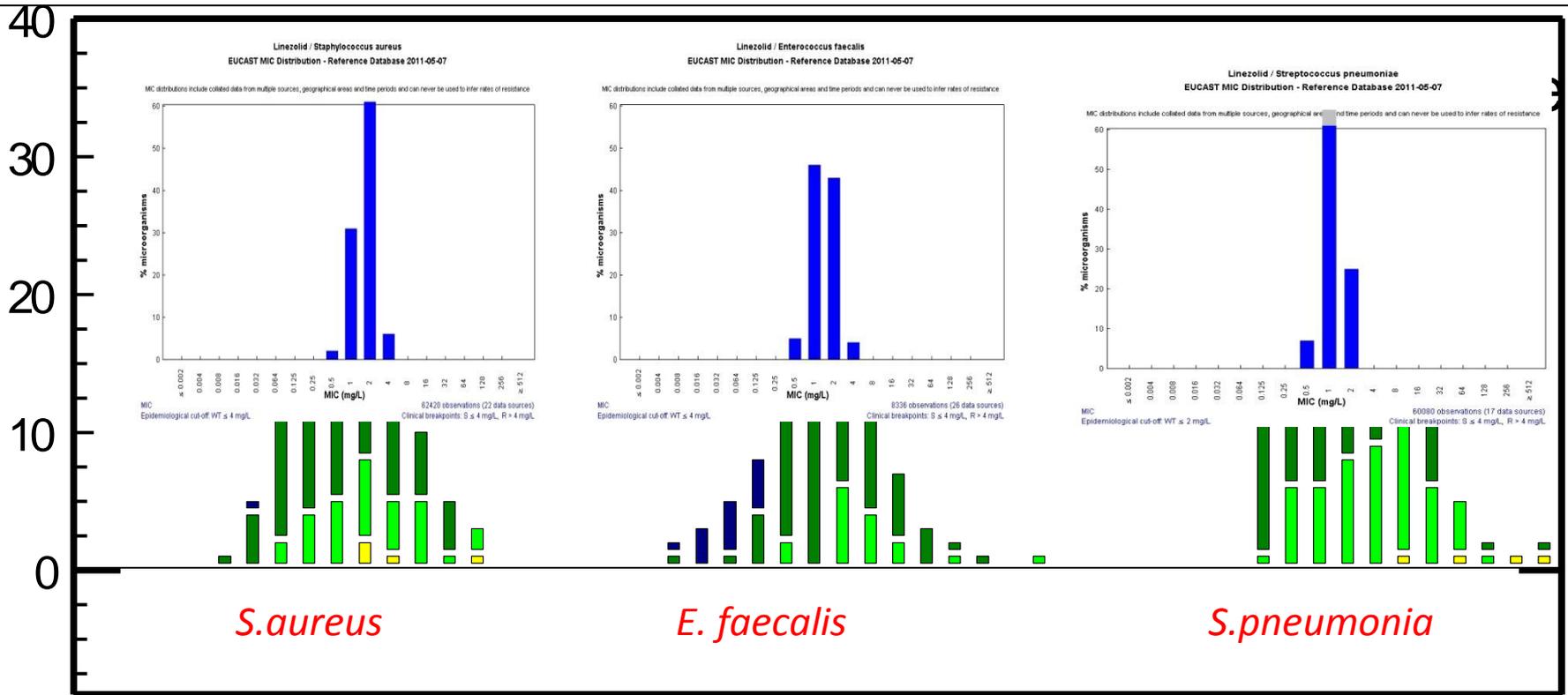
Qu'en est-il des diamètres correspondant a ces 62420 CMI's?

Superposition

MIC
 Epidemiological cut-off: WT ≤ 4 mg/L

62420 observations (22 data sources)
 Clinical breakpoints: S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L

Linezolid: distribution des CMI sur les diamètres d'inhibition



S.aureus

E. faecalis

S.pneumoniae

20 22 24 26 28 30 32 34
21 23 25 27 29 31 33 35

20 22 24 26 28 30 32 34
21 23 25 27 29 31 33 35

20 22 24 26 28 30 32 34
21 23 25 27 29 31 33 35

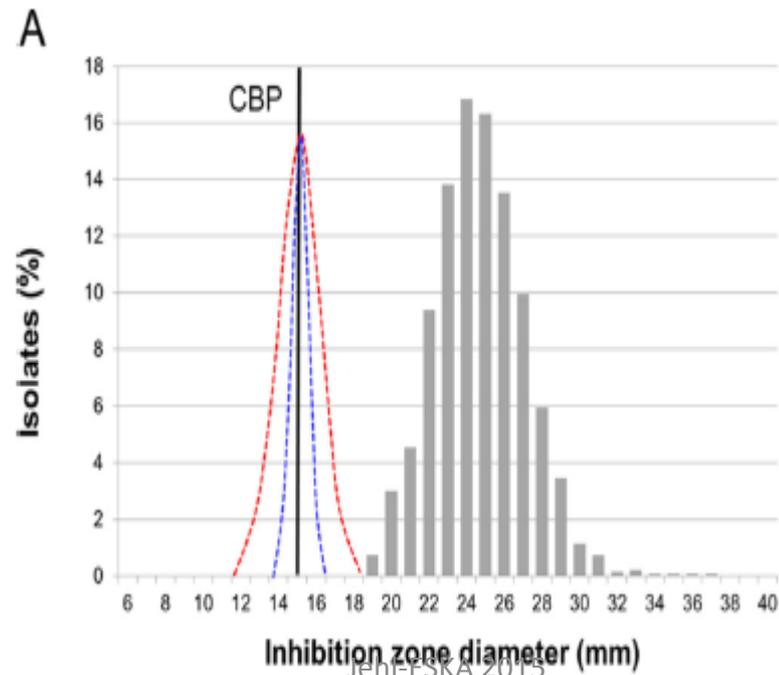
(mm)



La mesure d'une CMI est donc plus précise que la mesure d'un diamètre

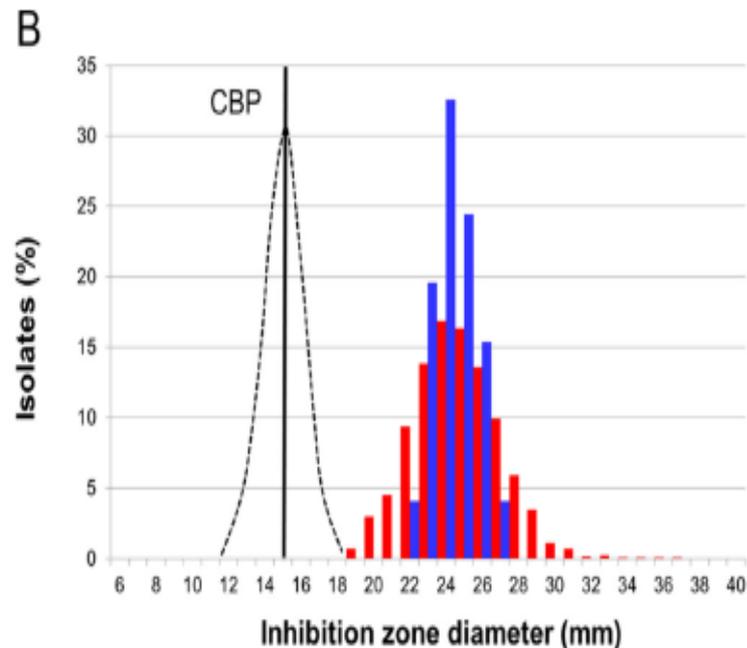
1. Précision

- Grande précision de mesure = faible probabilité d'assigner une mauvaise catégorisation des extrêmes d'une population
- Aire de risque autour de la concentration critique plus faible



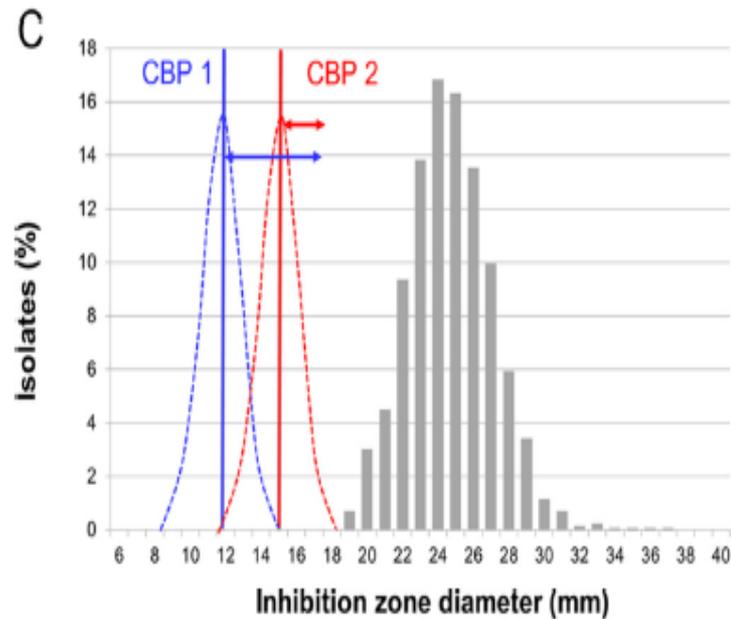
2- Distribution

- Population largement distribuée = risque d'erreur augmenté
- Plus d'isolats sont localisés dans la zone à risque d'erreurs



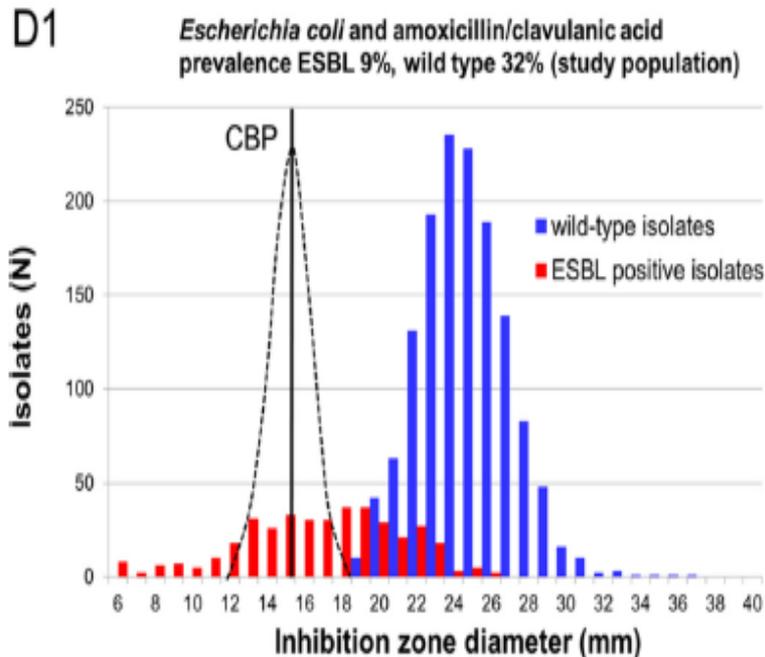
3- Distance

- Diminution de la distance entre la distribution de la population et la concentration critique = augmentation du risque de mal catégoriser une partie de la population



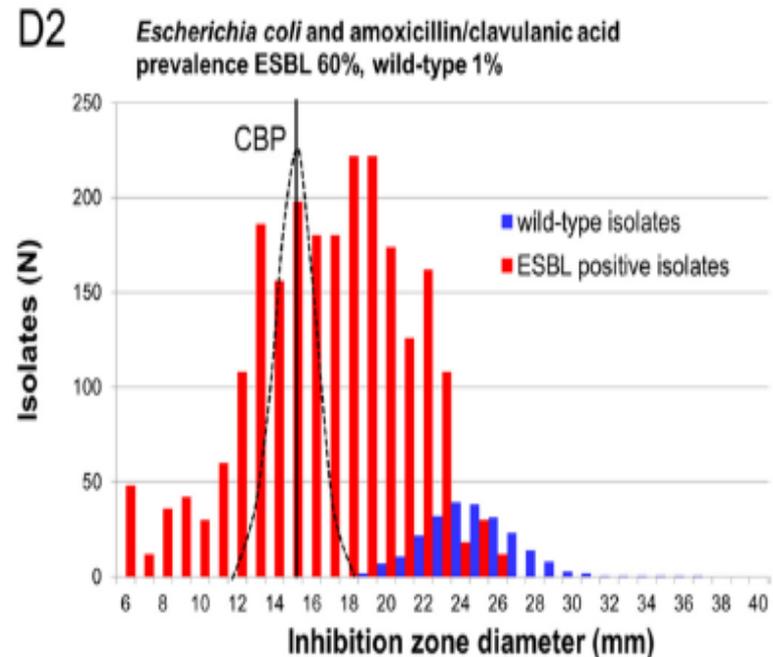
4- Prévalence

- Prévalence élevée d'un résistotype autour du breakpoint = augmentation du risque de mal classer ces isolats (zone à risque)



Taux d'erreur :
2,5%

Jehl-ESKA 2015

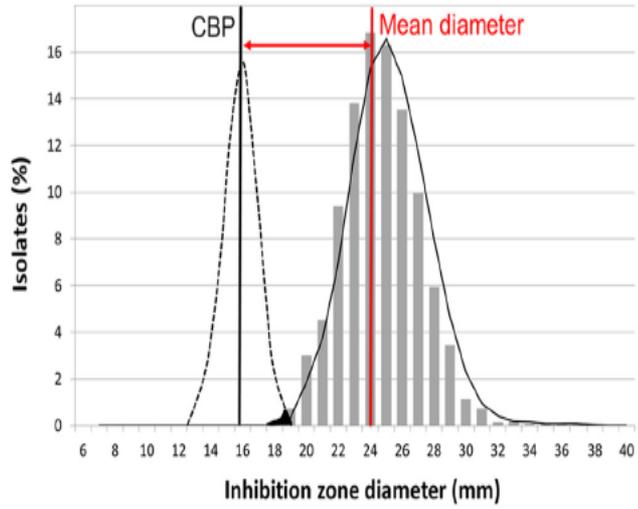


Taux d'erreur :
4,8%

Exemple : *E. coli* et Augmentin®

A

E. coli
WT



- Taux d'erreur significativement plus élevé pour les résistotypes que pour les WT de la même espèce
On a donc une augmentation significative du risque relatif d'erreur si \neq WT
- Le taux d'erreur total augmente lorsque la prévalence des résistotypes est grande :
 - 9% ESBL => taux erreur Augmentin® 2,5% (Europe)
 - 60% ESBL => taux erreur Augmentin® 4,8% (certaines régions d'Asie)

Phénotype sauvage vs résistotype

- Breakpoints identiques pour toutes les *Enterobacteriaceae* bien que la distribution des résistotypes soit différente selon les espèces
- Fiabilité moyenne de catégorisation : plus faible pour les populations non sauvages (ESBL et AmpC +++)

Proportion d'erreurs

- *E. coli* : proportion d'erreur la plus importante avec ESBL pour C3G, C4G et ertapénème
- *E. coli* : proportion d'erreur plus importante avec BSBL pour AMC et TAZ
- *K. pneumoniae* et *E. cloacae* : majorité des erreurs proviennent du WT

http://books.google.fr/books?id=v-walRnRxWQC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Conclusion

A. Causes d'erreurs de catégorisation

B. Probabilités d'erreurs attendues selon le phénotype (sauvage ou résistant)

C. Probabilités d'erreurs attendues selon les espèces

Avantages pour la CMI

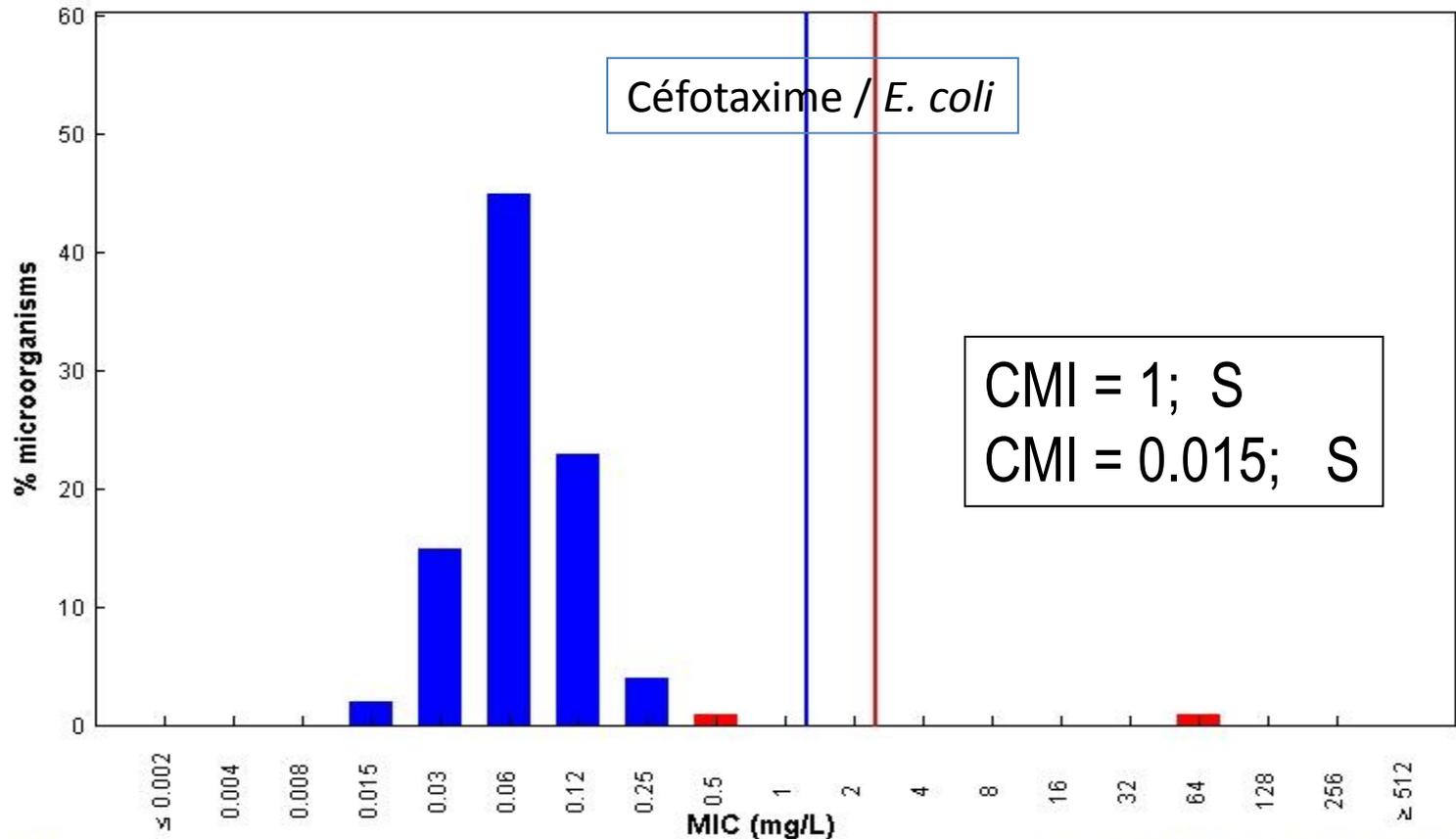
- La CMI prend d'autant plus de valeur qu'elle est obtenue avec des inoculum lourds
 $10^8 > 10^6$, plus proches de la réalité pathologique (endocardite, ..)
- LA CMI n'est pas prédictive de l'activité bactéricide, mais dans les paramètres PK/PD on retrouve:
 - pic ou rés = 8 CMI
 - pic = 10- 12 CMISoit des valeurs proches de 1-2 x CMB
- CMI et résistance: Concentration de Prévention des Mutants résistants CPM = multiple de CMI

Importance des CMI

Approche bactériologique des breakpoints: E-coffs

Céfotaxime / *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

CARBAPENEMES

Imipenem / *Klebsiella pneumoniae*

International MIC Distribution - Reference Database 2014-11-21

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

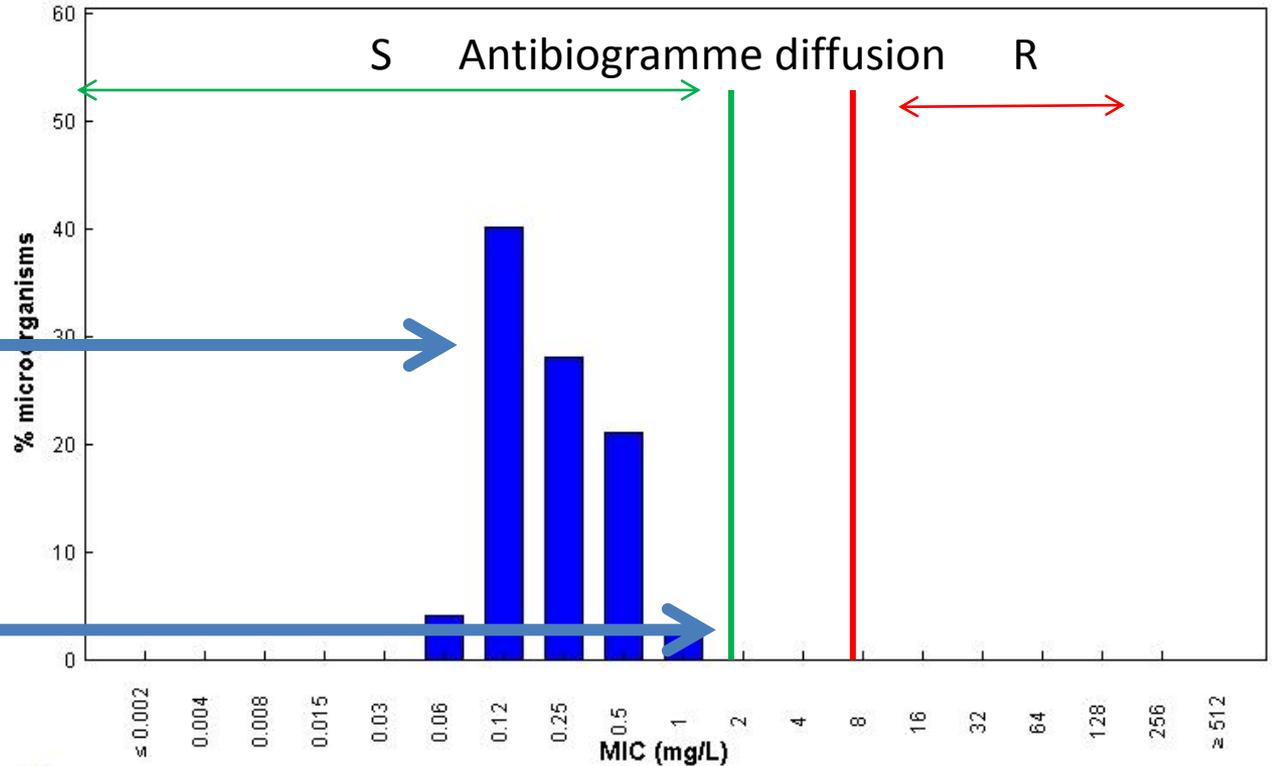
Cible PK/PD =
Cres / CMI = 8

Possible ?

Cible PK/PD
Res = 1 mg/L

Cible PK/PD
Res = 16 mg/L

Impossible



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

29483 observations (75 data sources)

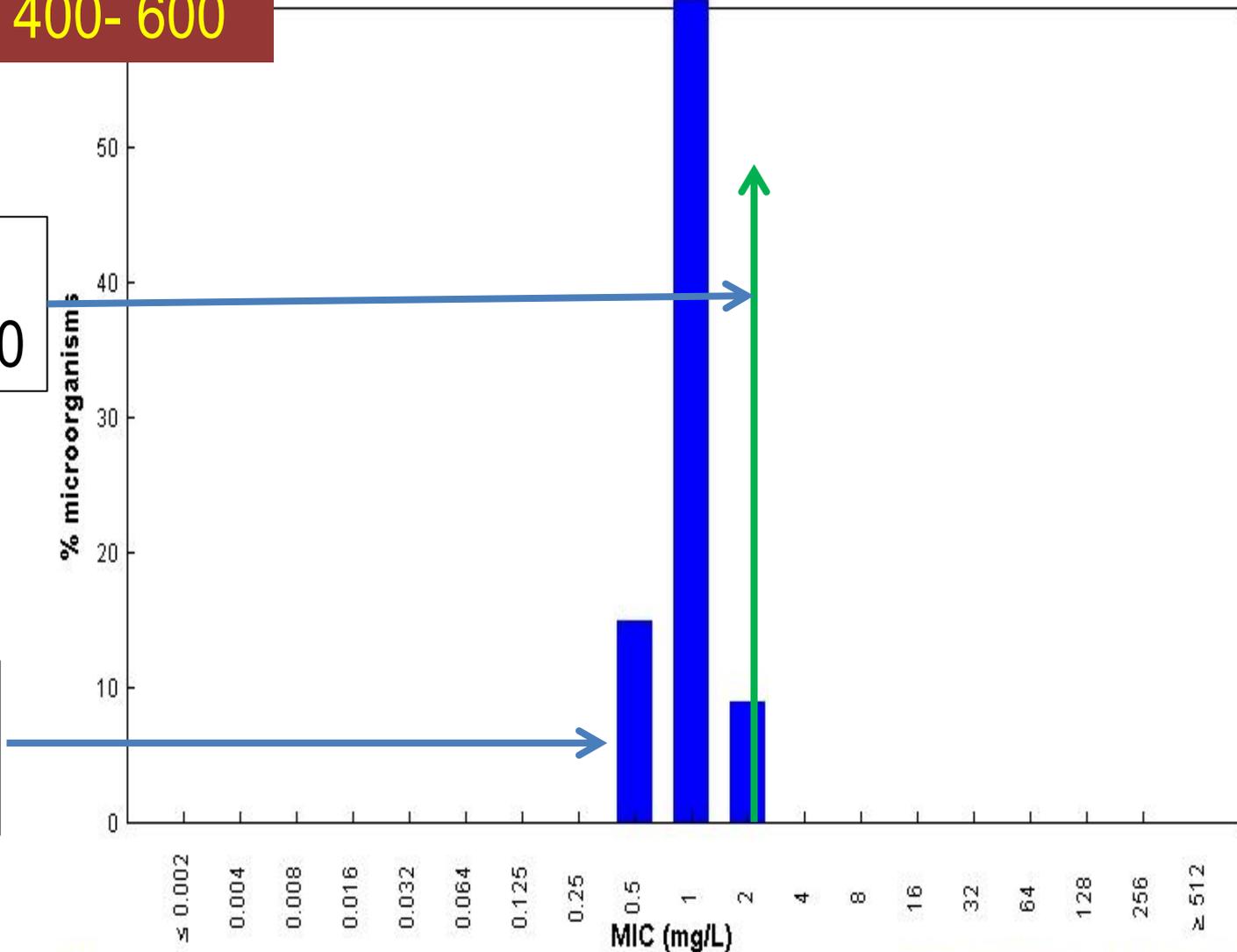
Vancomycin / *Staphylococcus aureus*
 EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-04-21

Aggregated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

Cible PK/PD =
 ASC / CMI = 400- 600

Cible PK/PD
 ASC = 800 -1200

Cible PK/PD
 ASC = 300



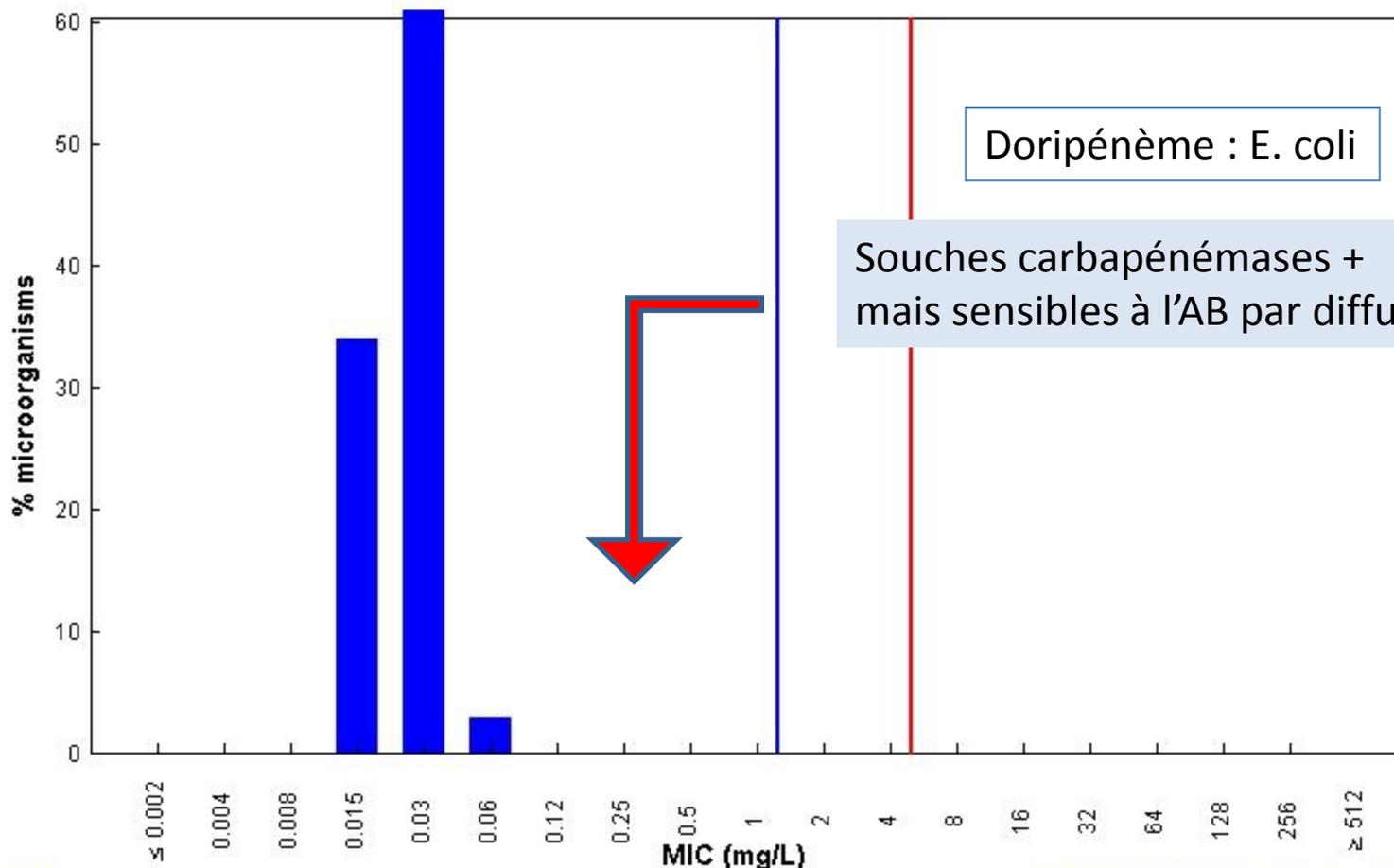
Glycopeptides: ASIC en fonction de la CMI

		ASC 0-24/ CMI		
		CMI = 0.5	CMI 1	CMI = 2
Vancomycine 2 x 1g / 24h		880	440	220
Vancomycine perfusion continue	Plateau à 30 mg/l	1440	720	360
	Plateau à 15 mg/l	720	360	180

CMI / break point épidémiologiques comme moyen de détection d'un mécanisme de résistance: les carbapénèmases

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

Jehl-ESKA 2015

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

Merci pour votre attention