

Actualités et perspectives du CA-SFM en 2013

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Plateau Technique de Microbiologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Fonctionnement du CA-SFM

- Composition
 - microbiologistes de différentes sensibilités
 - cliniciens
- Fonctionnement
 - réunions régulières
 - groupes de travail
- Relations avec les autres NAC (National Antimicrobial Committees) et avec l'EUCAST

Le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).... parmi les autres

Les comités nationaux existants

- France : CA-SFM
- Norvège: NWGA
- Suède: SRGA
- Royaume Uni: BSAC
- Pays Bas: CRG
- Allemagne: DIN

Les autres pays européens

- Jusqu'à récemment utilisaient les normes NCCLS devenues CLSI (Etats-Unis)



European Committee for Antibiotics Susceptibility Testing

CA-SFM: Interactions fortes avec l'EUCAST

- Un représentant au « General Commitee »
- Un représentant au « Steering Commitee »
- Force de:
 - propositions
 - discussions critiques
- Les règles adoptées par l'EUCAST sont rediscutées en interne au CASFM

Rôle du CA-SFM

- Etablir des recommandations sur:
 - réalisation des différentes techniques de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques (diffusion, dilution, autres...)
 - les valeurs à donner aux concentrations critiques des antibiotiques
 - les règles d'interprétation phénotypiques
 - algorithmes décisionnels dans certaines situations « difficiles »
- Veille
 - évolution des résistances (ONERBA...)
 - nouveaux mécanismes de résistance (section des Agents anti-microbiens SFM)
 - apparition de nouveaux tests de détection (Symposium, congrès..)
 - données cliniques: +++
-

Pourquoi les breakpoints évoluent-ils?

Bactériologie	PK	PD	Clinique
<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité dans les méthodes de détermination des CMI sauvages. - Harmonisation des cut off: mise en commun des données de chaque pays - Évolution des sensibilité: apparition de nouveaux mécanismes de résistance: CTXM 	<p>Harmonisation des posologies, donc modification des paramètres dans certains pays: Cmax, Cmin, AUC</p>	<p>Impossibilité d'atteindre les pré-requis PK/PD pour des CMIs voisines des breakpoints: abaissement des breakpoints</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Constat d'échec à partir de certaines CMI : révision a la baisse: BLSE - Apparition de toxicité du à l'obligation d'utiliser des posologies trop élevées pour atteindre les pré-requis PK/PD: glycopeptides

Evolutions de l'antibiogramme

- Nouvelles molécules
- Développer des breakpoints
 - spécifiques pour les genres/espèces « rares »:
S. maltophilia, *B. cepacia*, corynébactéries, *P. non aeruginosa*
 - pour bactérie avec hétéro-résistance
 - selon le mécanisme de résistance
 - pour les antibiotiques en topique
 - pour les couples AB/ bactéries à risque
 - en fonction du site de l'infection
 - pour certaines situations cliniques: immunodéprimés et antituberculeux
- Réviser les breakpoints

R. Canton, ECCMID 2013, F. Baquero, Drug Resistance Updates, 2001, Rodriguez – Bano, CID, 2012
Friedland, CID 2010

Quoi de neuf en 2013-2014

2 exemples

- Ceftriaxone: de nombreux breakpoints !
- Staphylococcus sp: EUCAST vs CA-SFM

Les e-coff : cut –off épidémiologiques, ou breakpoints épidémiologiques

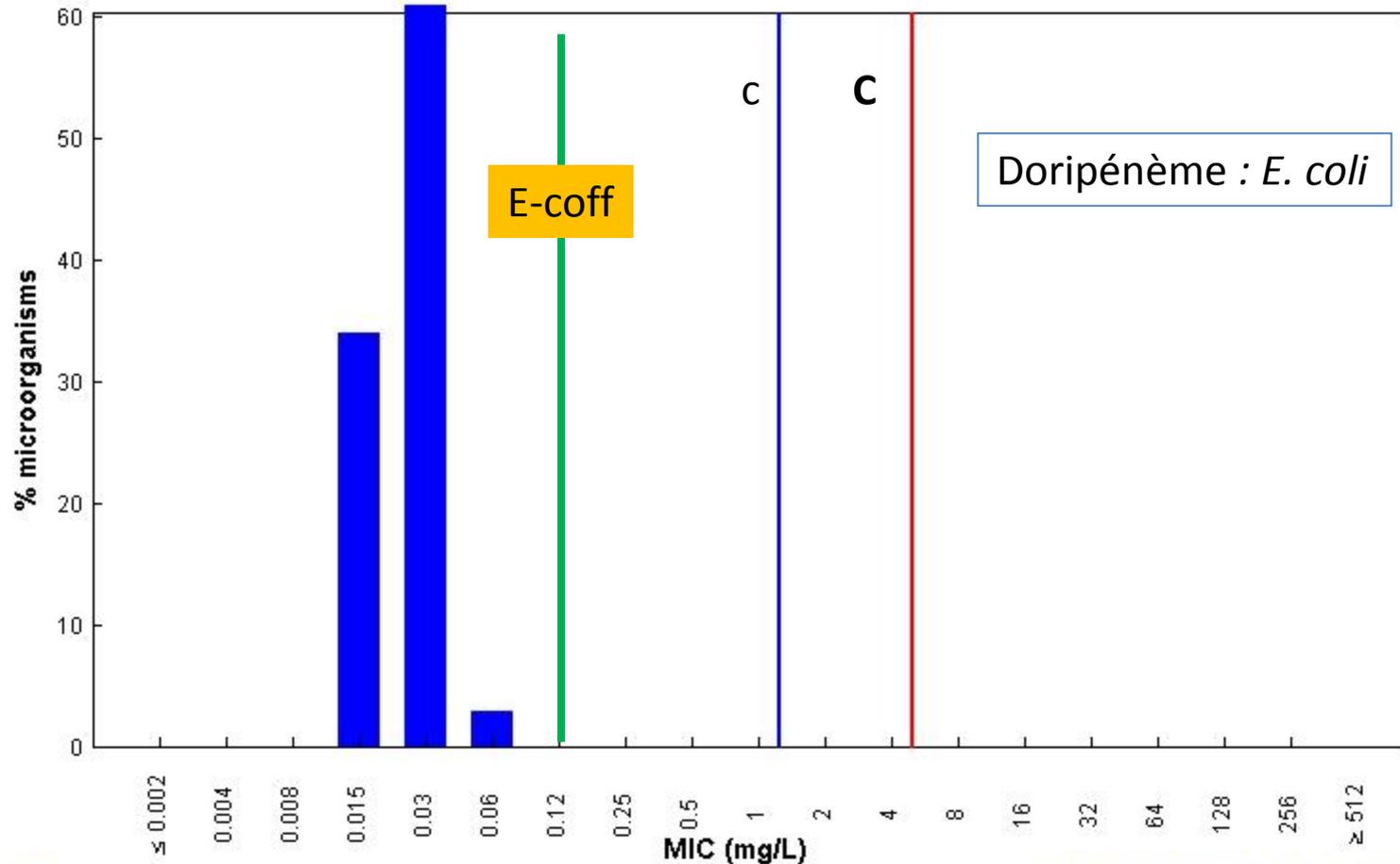
Les e-coffs d'un antibiotique sont établis sur la bases de la distribution des CMI d'une population de souches sauvages d'une espèce /genre sans mécanisme de résistance acquise. C'est la **CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance** phénotypiquement exprimé et donc la CMI la plus élevée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

Ils sont utiles dans la détection d'un début de résistance, même résultant encore a des CMI inférieurs 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.

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

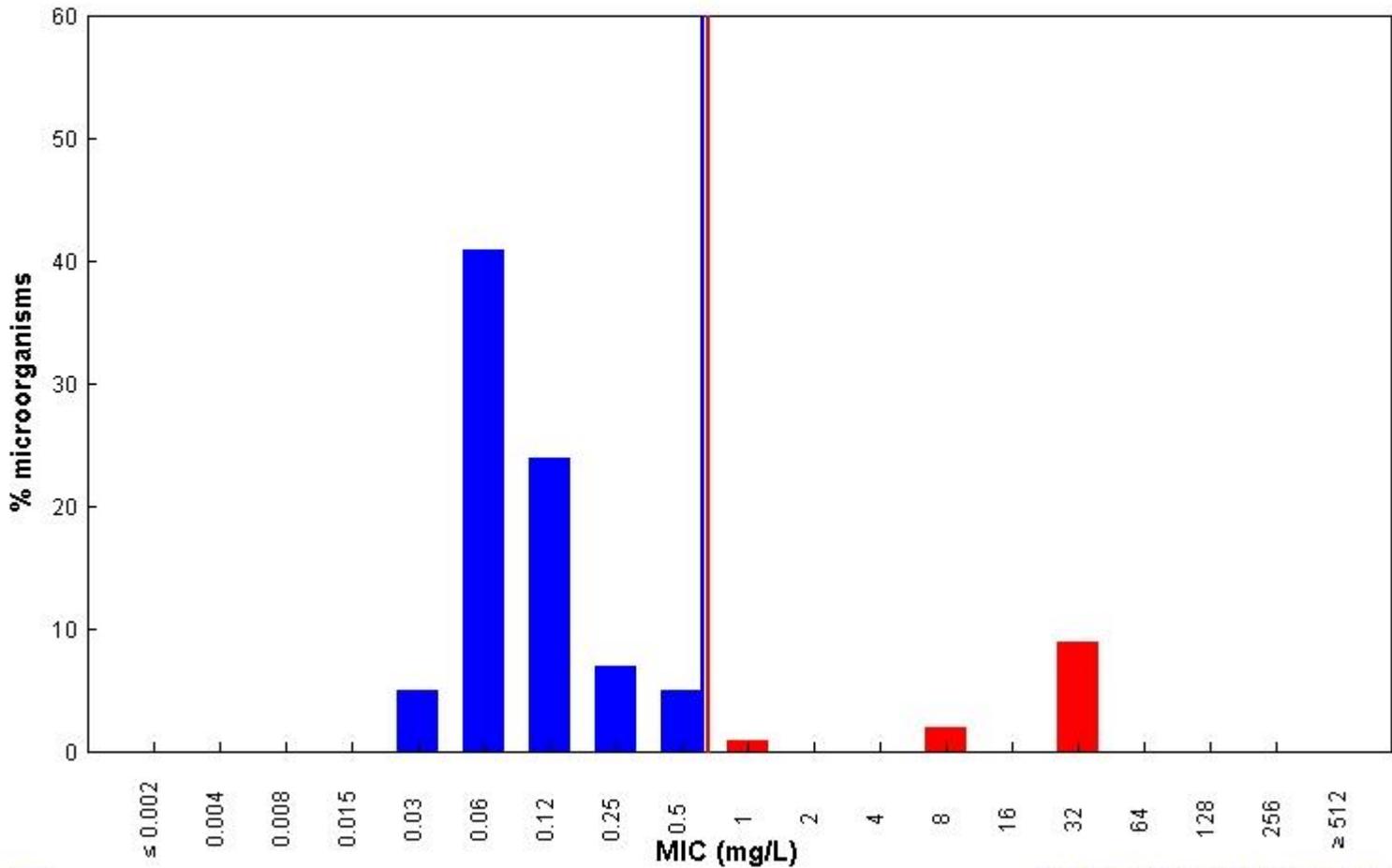
5602 observations (7 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 4 mg/L

Concentrations critiques de la ceftaroline CA-SFM 2013

Genres	Concentrations critiques
Entérobactéries	0,5 mg/l
Staphylocoques	1 mg/l
Pneumocoques	0,25 mg/l
<i>Hemophilus sp</i>	0 , 03 mg/l

Ceftaroline / *Klebsiella pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22

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

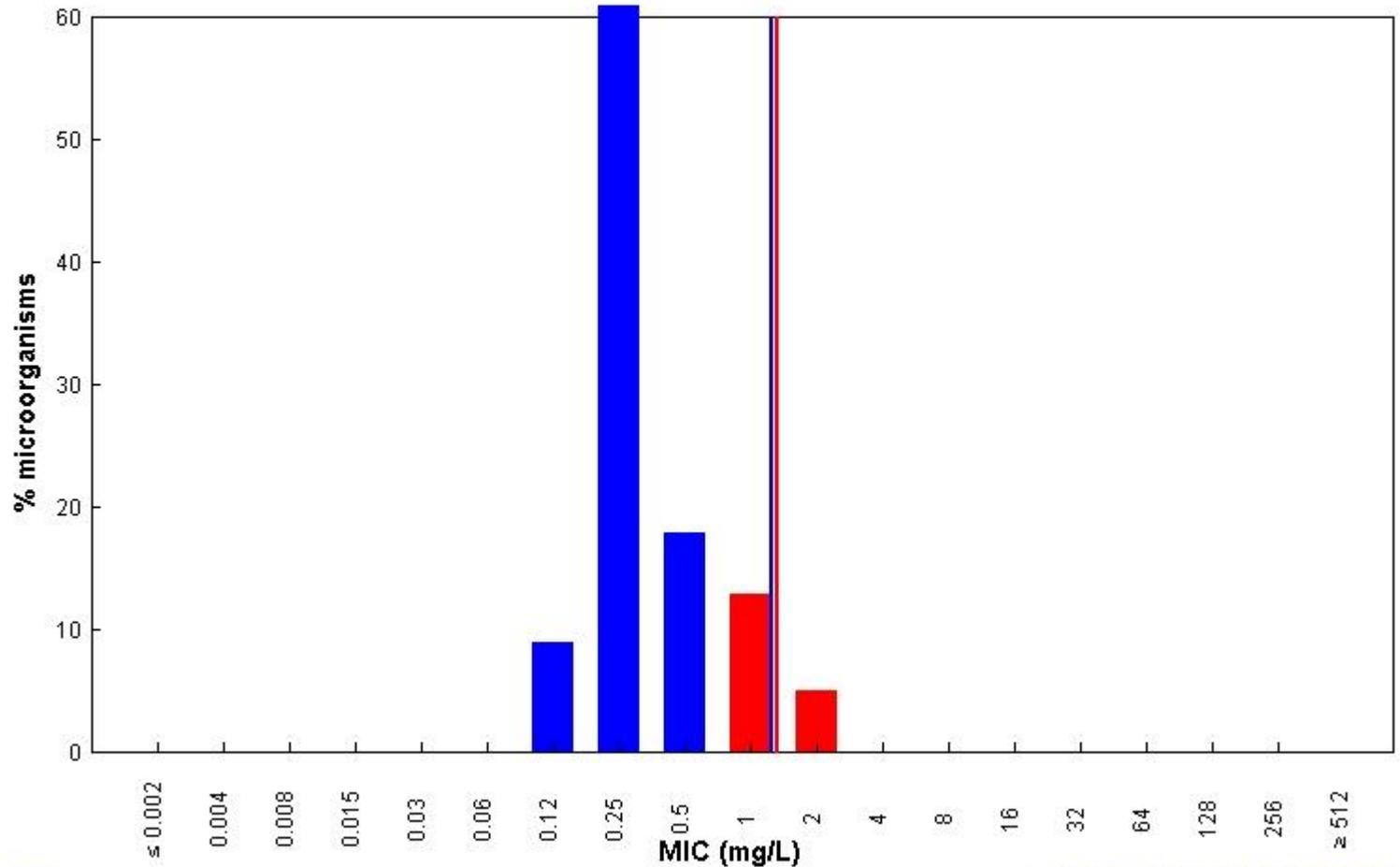


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.5 mg/L

734 observations (3 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.5 mg/L, R > 0.5 mg/L

Ceftaroline / *Staphylococcus aureus*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22

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

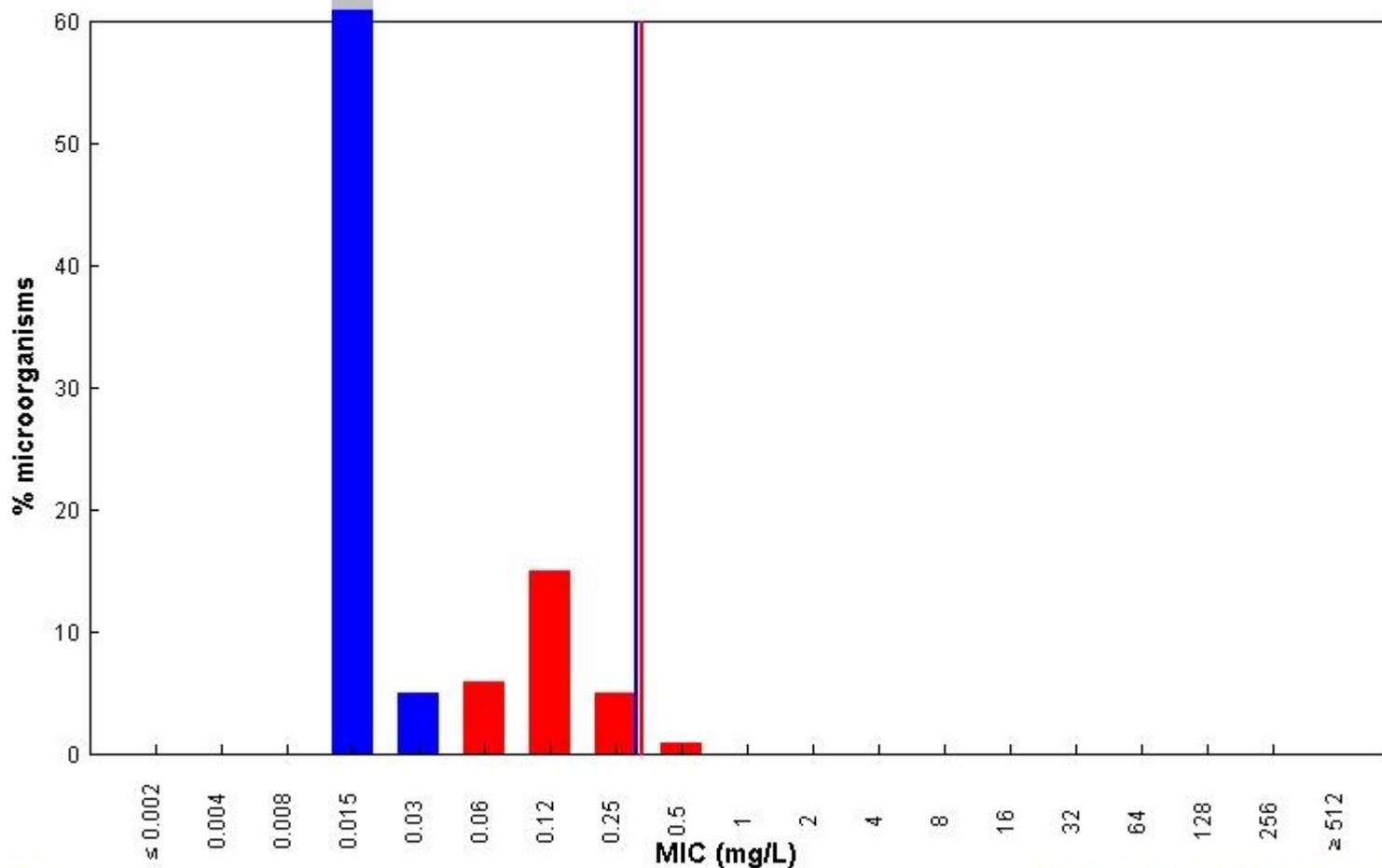


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.5 mg/L

8888 observations (3 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Ceftaroline / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22

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

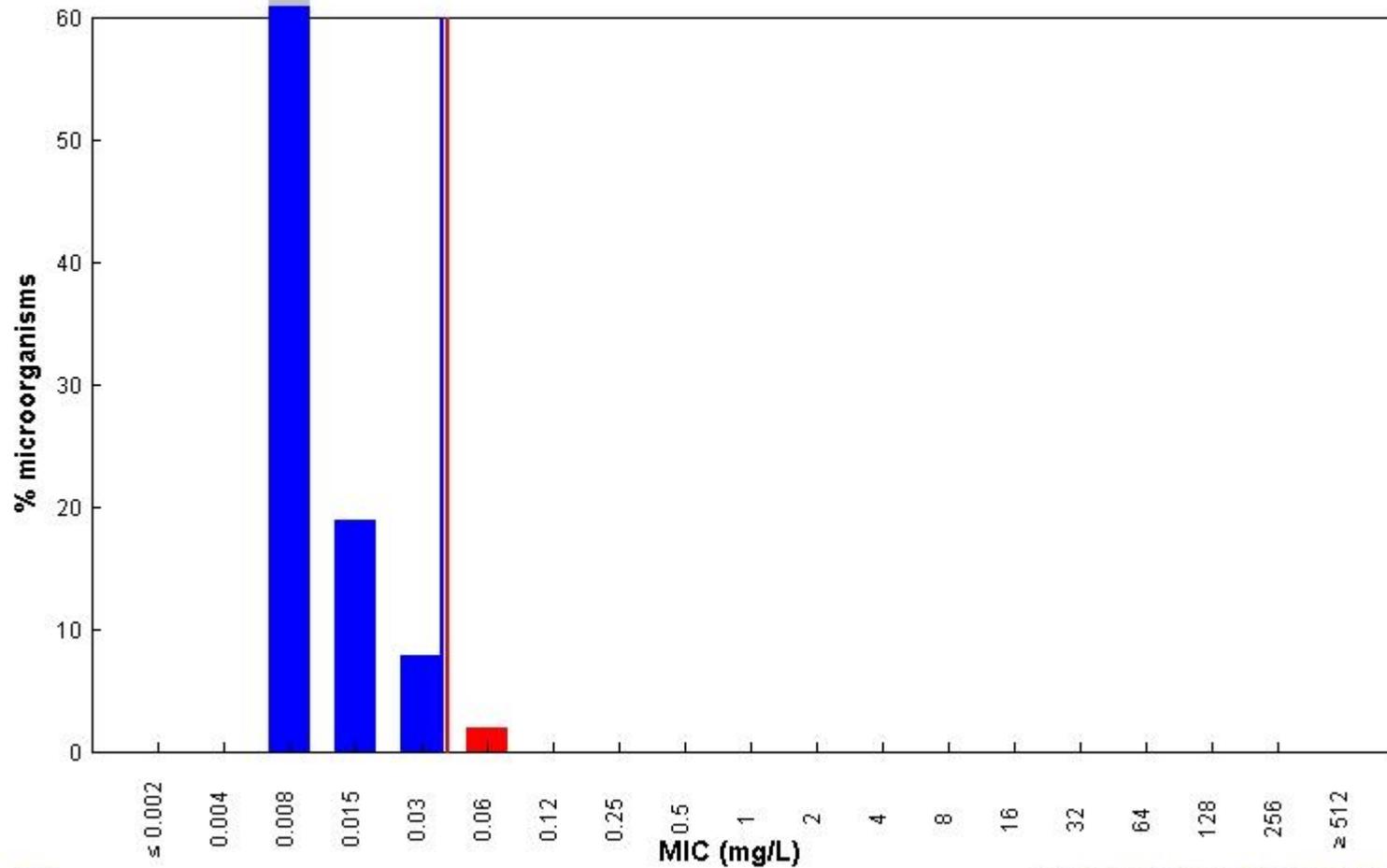


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.032 mg/L

3426 observations (3 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.25 mg/L, R > 0.25 mg/L

Ceftaroline / Haemophilus influenzae
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22

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



MIC
 Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.032 mg/L

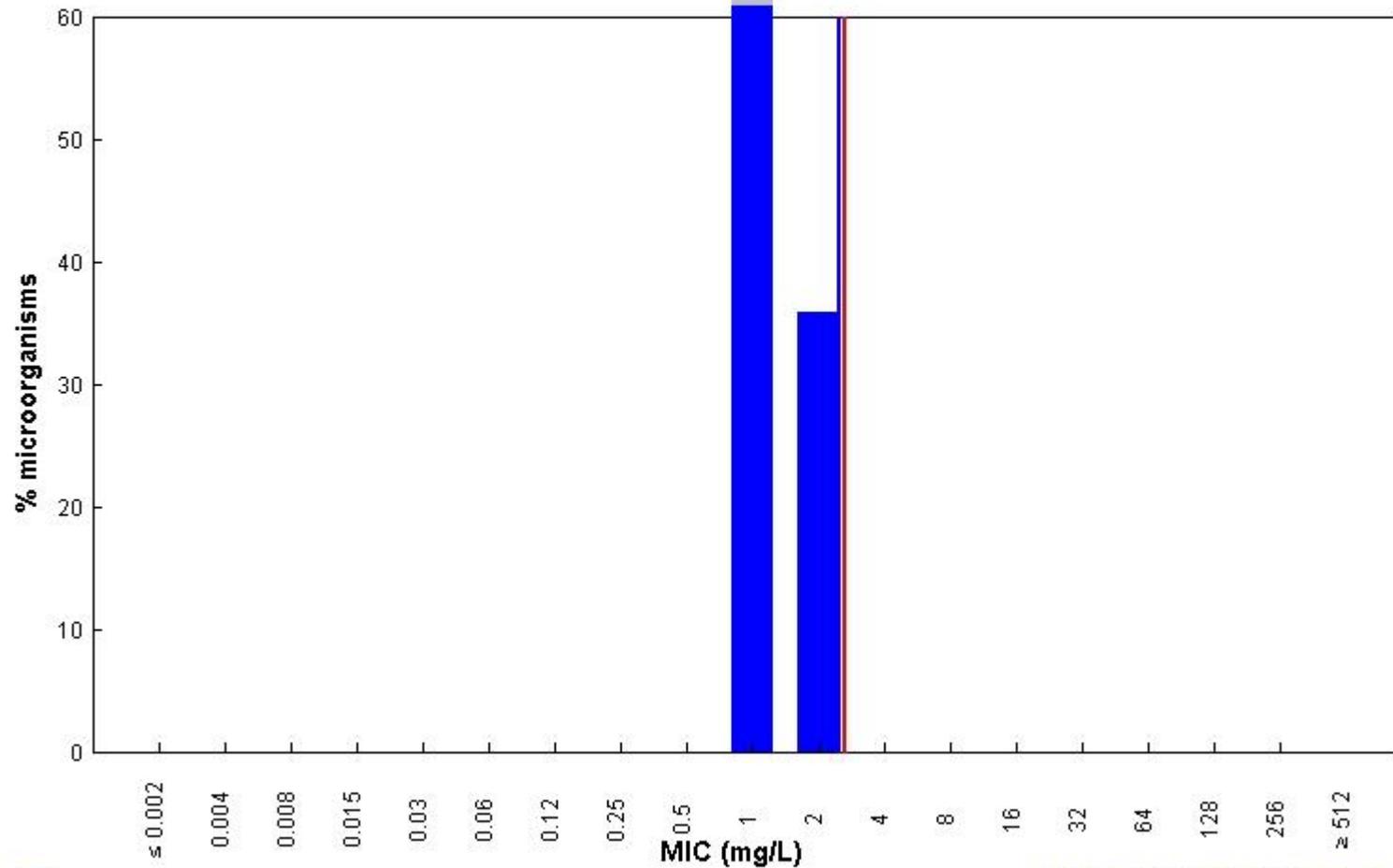
2121 observations (4 data sources)
 Clinical breakpoints: S ≤ 0.032 mg/L, R > 0.032 mg/L

Staphylocoques et glycopeptides/ Concentrations critiques

		CA-SFM		EUCAST	
		Vancomycine	Teicoplanine	Vanco	Teico
2012					
	<i>S.aureus</i>	2	2	2	2
	SCN	2	4	2	4
2013					
	<i>S.aureus</i>	2	2	2	2
	SCN	2	4	4	4

Vancomycin / Staphylococcus aureus MRSA
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22

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

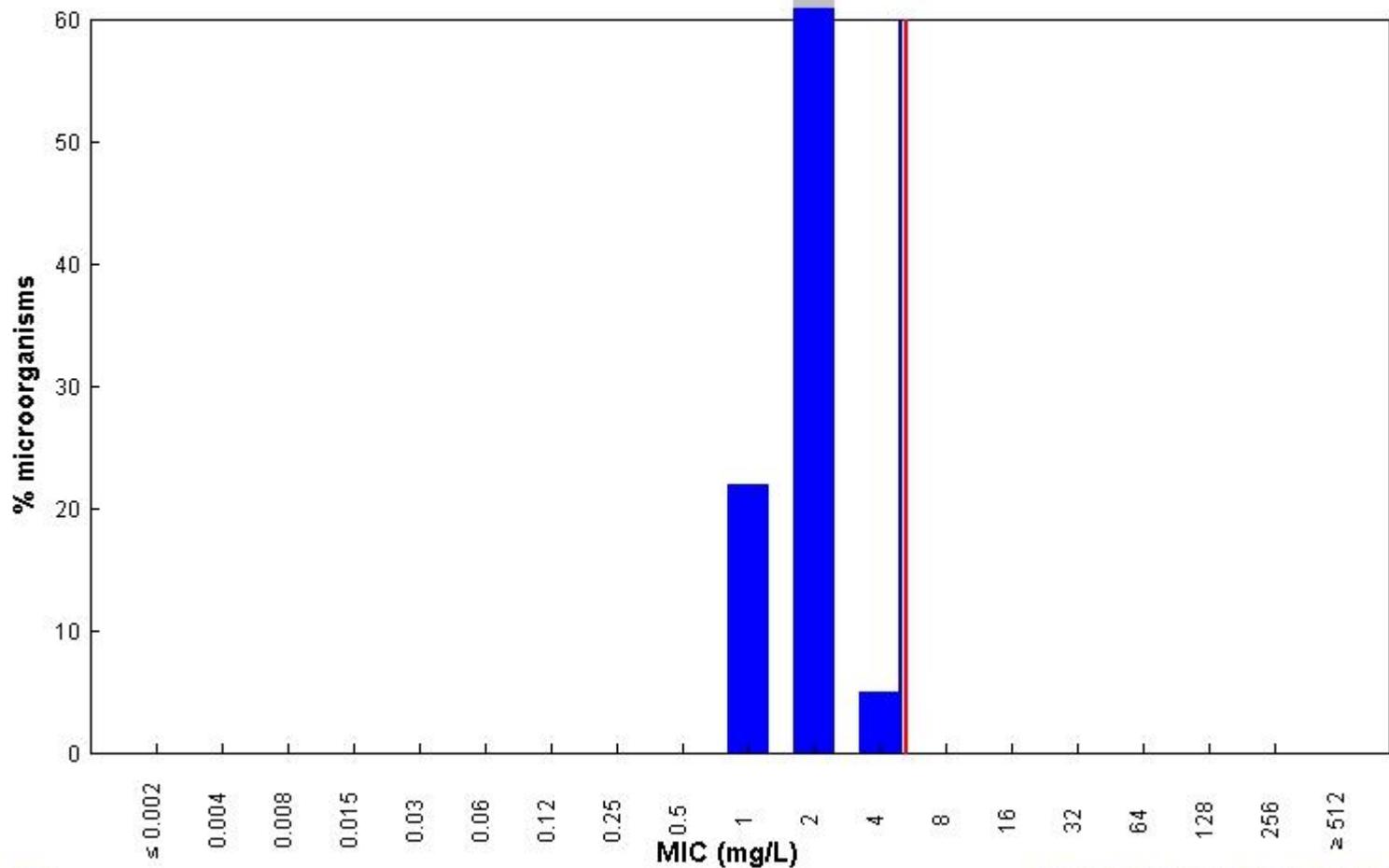


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 2 mg/L

434 observations (5 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L

**Vancomycin / Staphylococcus coagulase negative MRSE
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-22**

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



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

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

Où peuvent se faire les évolutions de l'antibiogramme?

- Développer des breakpoints :
 - **spécifiques pour les genres/espèces « rares »:**
***S. maltophilia*, *B. cepacia*, corynébactéries....**
 - pour bactérie avec hétéro-résistance
 - selon le mécanisme de résistance
 - pour les antibiotiques en topique
 - pour les couples AB/ bactéries à risque
 - en fonction du site de l'infection
 - pour certaines situations cliniques: immunodéprimés et antituberculeux

R. Canton, ECCMID 2013, F. Baquero, Drug Resistance Updates, 2001, Rodriguez – Bano, CID, 2012
Friedland, CID 2010

Corynebacterium spp.(2013)

EUCAST proposed breakpoints

Antibiotic	S \leq	R $>$	Disk	S \geq	R $<$
Benzylopenicillin	0.12	0.12	1 U	29	29
Ciprofloxacin	1	1	5	25	25
Moxifloxacin	0.5	0.5	5	25	25
Gentamicin	1	1	10	23	23
Clindamycin	0.5	0.5	2	20	20
Tetracycline	2	2	30	24	24
Rifampicin	0.06	0.5	5	30	25
Vancomycin	2	2	5	17	17
Linezolid	2	2	10	25	25
TrimSulfa	1	2	1.25-23.75	19	16

Où peuvent se faire les évolutions de l'antibiogramme?

- Développer des breakpoints :
 - spécifiques pour les genres/espèces « rares »: *S maltophilia*, *B cepacia*, corynébactéries....
 - **pour bactérie avec hétéro-résistance**
 - selon le mécanisme de résistance
 - pour les antibiotiques en topique
 - **pour les couples AB/ bactéries à risque**
 - en fonction du site de l'infection
 - pour certaines situations cliniques: immunodéprimés et antituberculeux

R. Canton, ECCMID 2013, F. Baquero, Drug Resistance Updates, 2001, Rodriguez – Bano, CID, 2012
Friedland, CID 2010

Exemples: couples antibiotiques – bactéries à risque

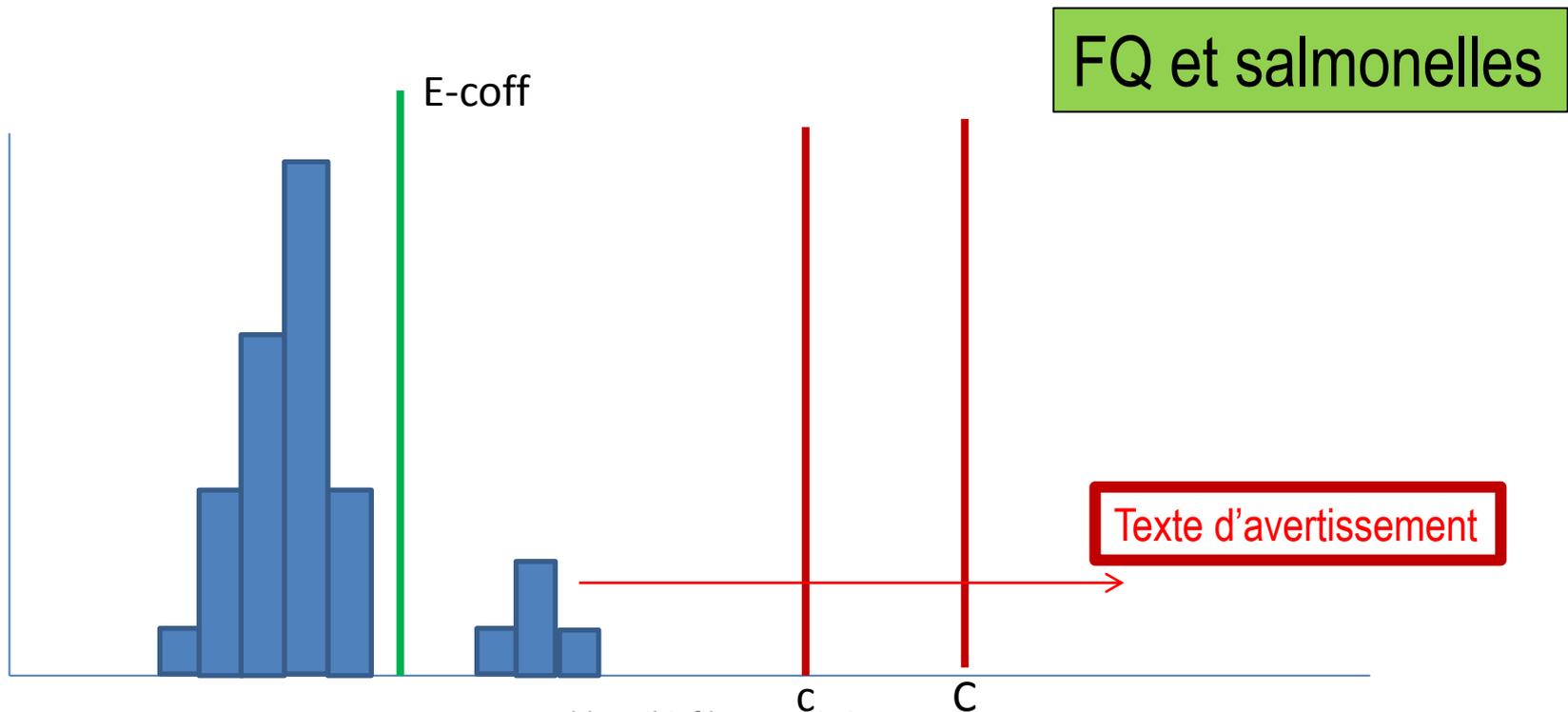
- « Descendre » les concentrations critiques inférieures aux valeurs des cut-offs (breakpoints) épidémiologiques
ex: **meropénème** à 0,125 mg/l: détection des carbapénèmases (oxa-48) Concentrations critiques actuelles: 2-8 !!
- **Breakpoint vancomycine = 2 mg/l**
Or entre 1 et 2, on trouve essentiellement les hétéro-visa (donc théoriquement sensibles) mais à haut risque de devenir des VISA.
Donc : intérêt à mettre le breakpoint à 1mg/l ?

Kahlmeter, ECCMID 2013; Baquero, Drug Resistance Updates, 2001;
Trackowski AAC; Patel CID 2011; Van Hal CID 2012, 2013

Exemple: couples antibiotiques – bactéries à risque

- Risque de développer-sélectionner une sous population à bas niveau de résistance, qui est elle-même à haut risque d'acquisition d'un haut niveau de résistance

ex: E-BLSE, E-carbapénèmases, glycopetides, daptomycine, linezolid

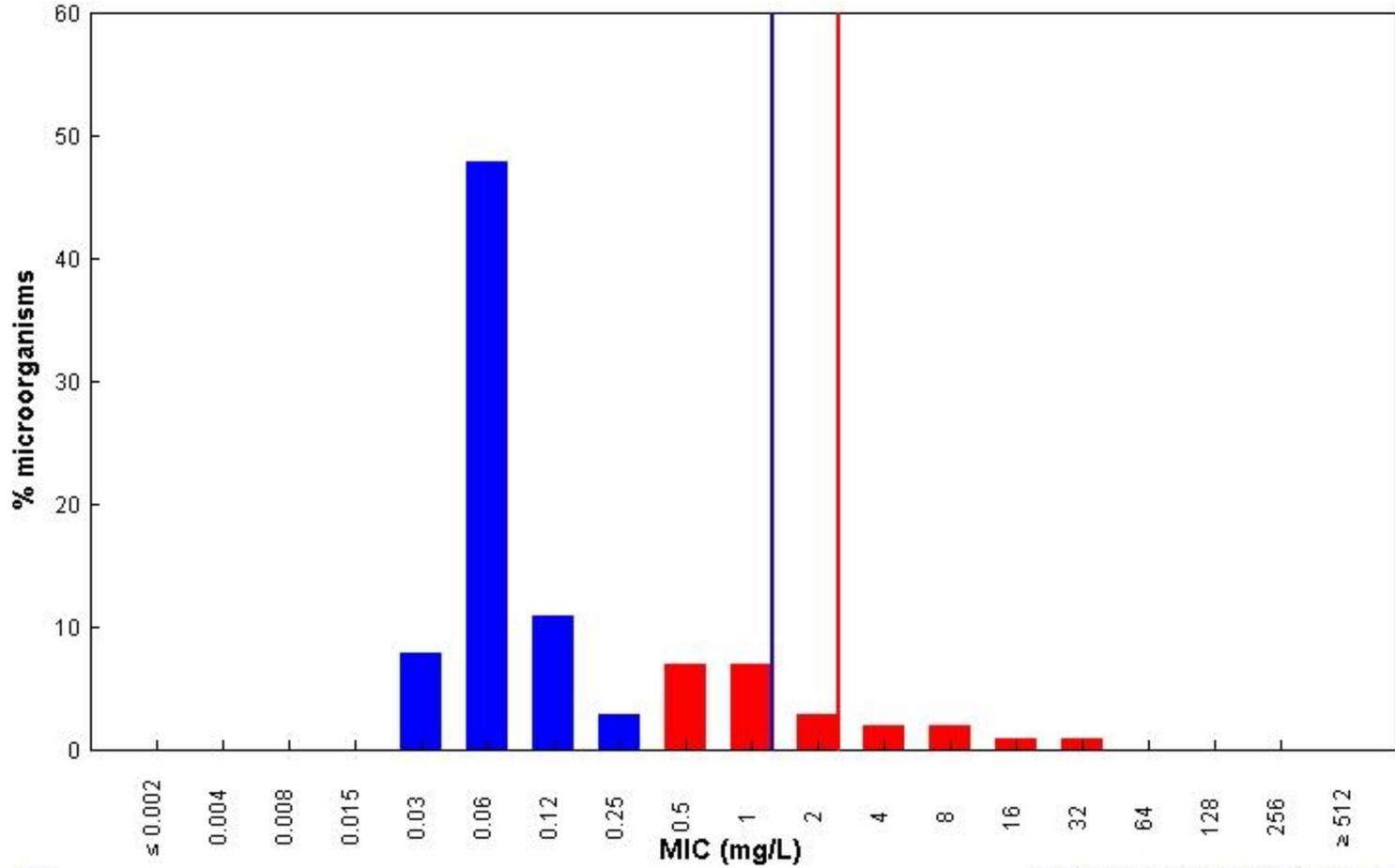


Poirel, AAC 2006; Defife AAC, 2009

F. Jehl Antibiofilm. JNI 2013

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

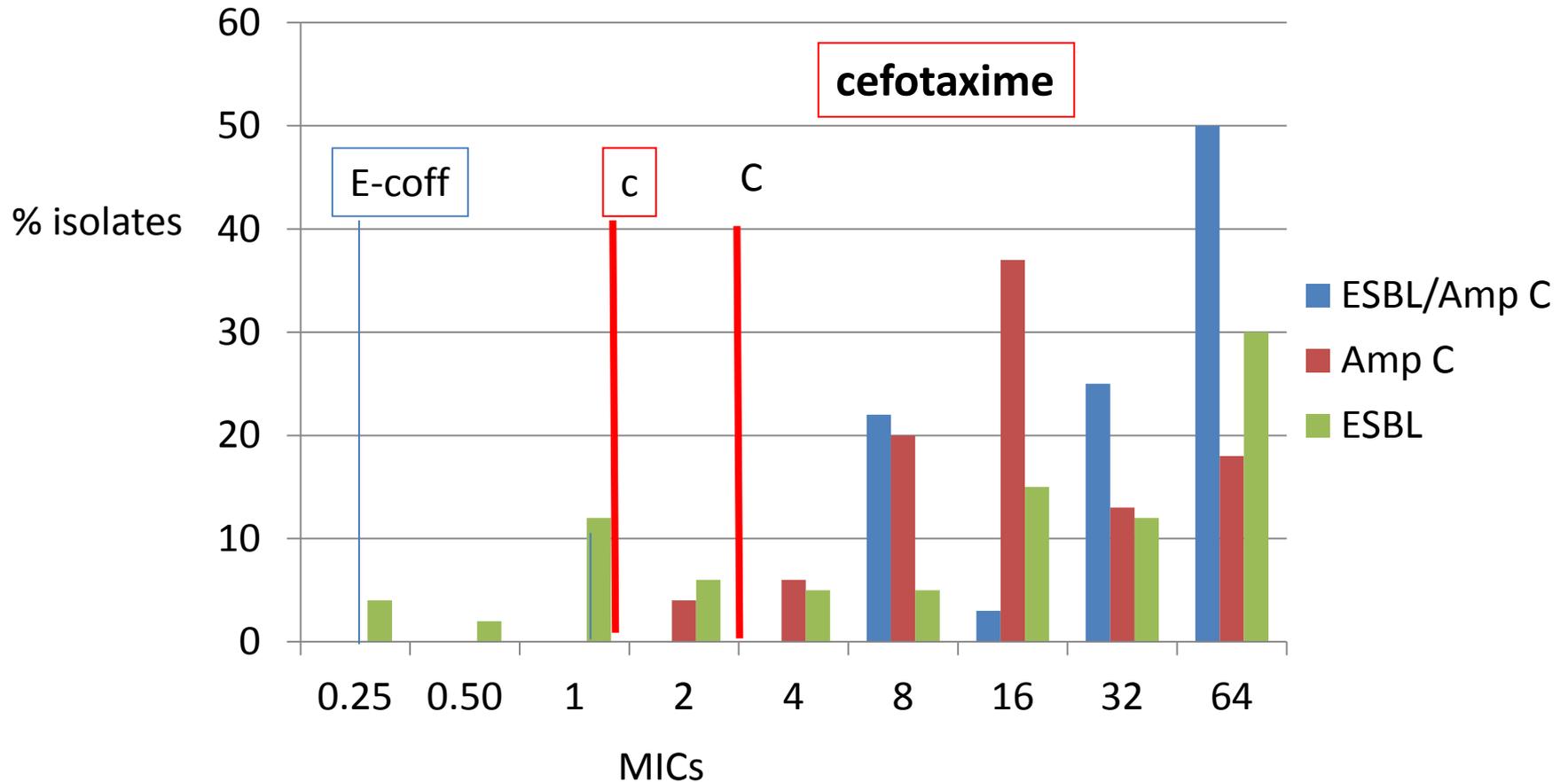


MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

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

Exemple: Break-points selon le mécanisme de R ?

K.pneumoniae + *E. coli* (BLSE et/ou CHN) n= 264



Exemples: break-points selon les sites infectieux ?

La PK et la PK/PD participent de la détermination des break-points sur la base de **paramètres sériques**: Y-a-t-il intérêt à développer des **paramètres tissulaires**?

- **Exemples existants:**

- C1G orales , sulfamides OU triméthoprimine, nitrofuranes et **infections urinaires**
- pneumocoques [Péni G, aminoP, C3G]: si « intermédiaires », sont à considérer comme résistants pour les cas de **méningites**.
- pénicilline G, aminoP, C3G et **méningocoque** (méningites)

- **Evolutions envisageables**

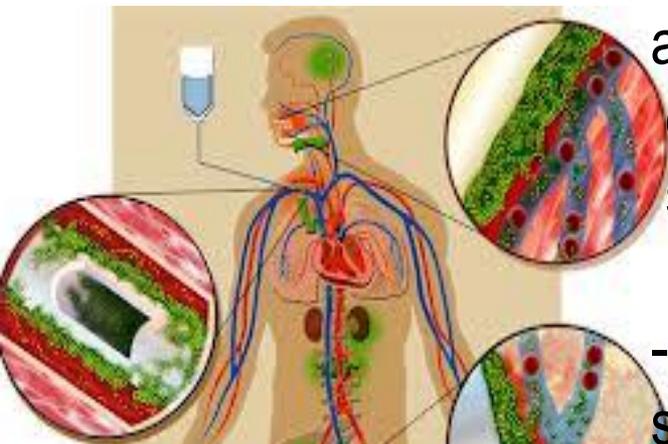
- OS
- endocardite
- poumon
- bactéries intra cellulaires et AB à tropisme intra-cellulaires
- œil.....

Mieux adapter les conditions de réalisation de l'antibiogramme *in vitro* à la réalité de l' *in vivo* ?

- Inoculum
 - importance pour certains mécanismes de résistance: bêta-lactamases
 - différences actuelles
 - CA-SFM: 10^6
 - EUCAST: 10^8
- Phase de croissance des bactéries
 - actuelle: phase exponentielle
 - phase stationnaire
 - **biofilm**
- L'antibiogramme doit – il rester un test de bactériostase ou devenir un test de bactéricidie?

Biofilms et conséquences infectieuses

La contamination de « surfaces médicales » aboutit à la formation de biofilm qui relargue des bactéries planctoniques à l'origine d'infections systémiques (rôle de réservoir).



- **Infections sur matériel implanté:** KT, prothèses, sonde, stimulateurs, valves ...

Infections chroniques: endocardites, infections urinaires récidivantes, ostéomyélite, plaies chroniques, infections des loges buccodentaires et oropharyngées

	Bactéries planctoniques	Bactéries sessiles - biofilm
Division bactérienne	rapide	lente
Persistance	+/-	+++
Tolérance	+/-	+++
Hypermutation	+	+++
Echanges de plasmides	+	+++

Les recommandations de l'EUCAST ont été adoptées par un nombre croissant de pays européens et au delà (Turquie, Israël, certains états d'Amérique du Sud, Australie).

Le CA-SFM est un des membres fondateurs de l'EUCAST, et à ce titre participe régulièrement à ses travaux. Il a toujours défendu avec vigueur les positions françaises et su faire adopter un grand nombre d'entre elles.

A son tour le CA-SFM adoptera l'ensemble du référentiel EUCAST en 2014.

Pour l'antibiogramme par diffusion en gélose cela impliquera divers changements relatifs à l'inoculum, aux milieux (MH et MH - F), à la charge des disques et aux diamètres critiques.

Par contre, les concentrations critiques resteront identiques.

Afin d'accompagner cette mutation, le CA-SFM mettra à disposition début 2014 la version en français du référentiel EUCAST ainsi que les recommandations nécessaires à l'application des méthodes nouvelles.

EUCAST News

Here you can find the latest news and updates from EUCAST.

12 Aug 2013 : **Templates for contributing MIC-distributions available**

17 Aug 2013 **USNAC formed**

The USA has formed a NAC (USCAST) and asked to join EUCAST

30 Aug 2013 : French translations updated!