

# Concentrations critiques, spectre d'activité des antibiotiques

Jean-Didier CAVALLO

Ecole du Val-de-Grâce

# Choix d'un antibiotique

## Multifactoriel

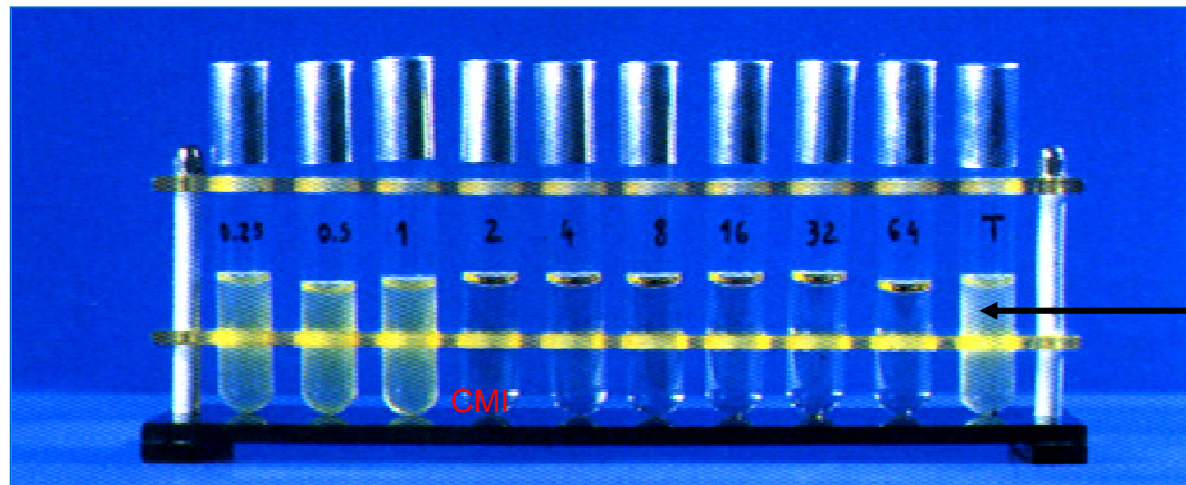
### Arguments

- cliniques
- bactériologiques
- épidémiologiques
- pharmacologiques
- toxicologiques

# Concentration Minimale inhibitrice (CMI)

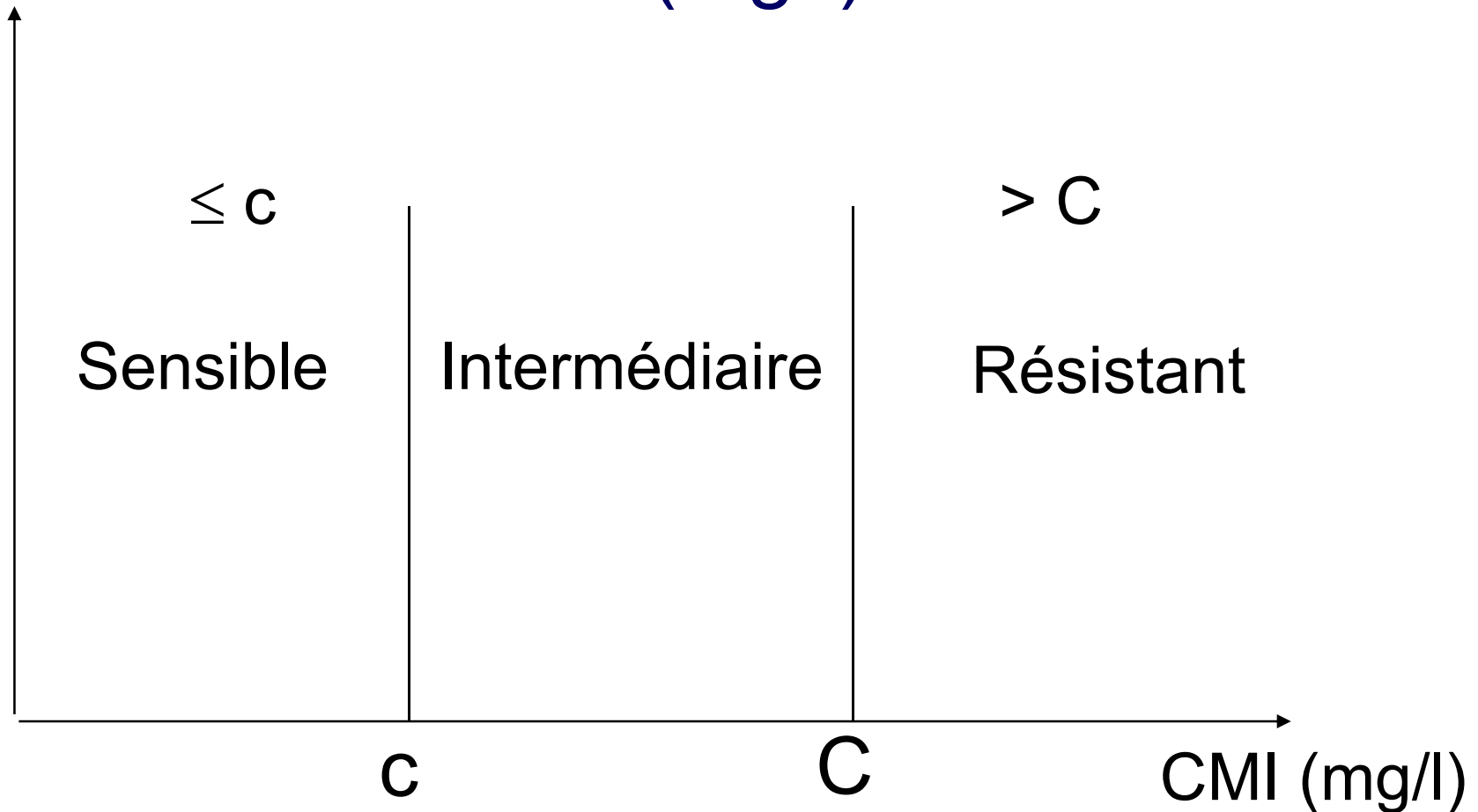
C'est la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber *in vitro* toute culture visible de la souche étudiée pendant une période de temps définie

Elle s'exprime en mg/l ou  $\mu\text{g/ml}$



Témoin sans antibiotique

# Valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (mg/l)



# Méthodes d'étude au laboratoire en routine

## Etude de la sensibilité aux antibiotiques

/ mesure directe de la CMI

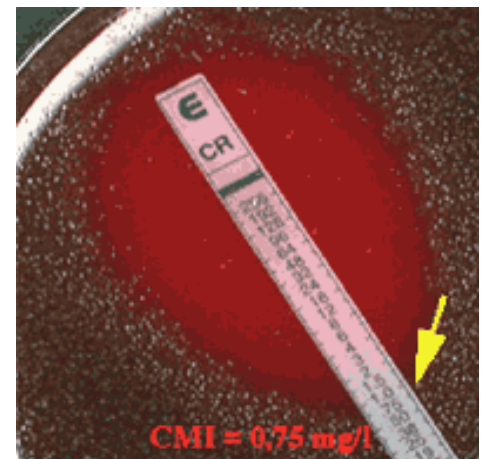
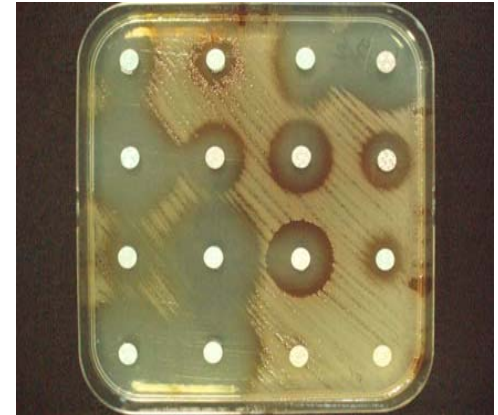
- dilution en gélose
- dilution en milieu liquide
- E-test®

/ mesure indirecte de la CMI

- méthode de diffusion en gélose
- galerie antibiogramme

+ lecture interprétative

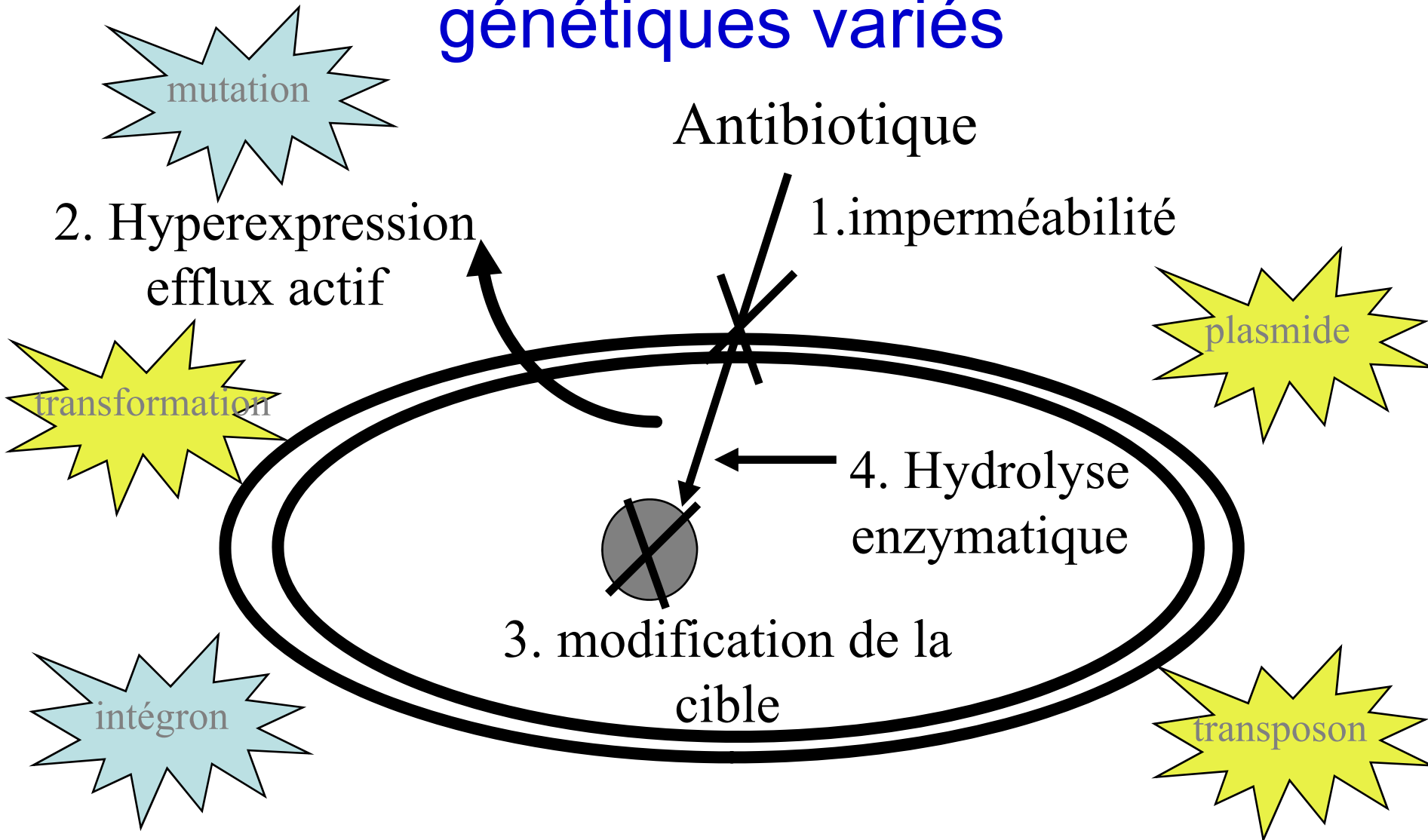
Conclusion S, I, R



# Deux types de résistances

- Résistance naturelle
  - Concerne toutes les souches d'une espèce
- Résistance acquise
  - Concerne seulement certaines souches d'une espèce normalement sensible
  - Mécanismes
    - mutation,
    - acquisition de gènes par transfert
      - éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons)
  - Conséquence d'une pression de sélection antibiotique

# Des mécanismes de résistance et outils génétiques variés



# La microbiologie de tous les jours

Souche isolée en situation d'infection  
Antibiogramme



Catégorisation clinique  
outil de réévaluation du traitement probabiliste  
dépistage des résistances acquises

# Catégorisation clinique

- Pas de résistance naturelle de l'espèce
- Antibiogramme
  - CMI basse  $\leq$  concentration critique inférieure
  - pas de mécanisme de résistance acquis interférent

(lecture interprétative)



## Catégorisation clinique S

Probabilité forte de succès thérapeutique  
traitement systémique, posologies RCP

# Catégorisation clinique

- Résistance naturelle de l'espèce
- Antibiogramme (non indiqué en routine)
  - CMI élevée > concentration critique supérieure
  - mécanisme de résistance acquis interférent  
(lecture interprétative)



## Catégorisation clinique R

Probabilité forte d'échec thérapeutique  
quel que soit le type de traitement et la dose

# Catégorisation clinique

- Moindre sensibilité *in vitro*  $c < \text{CMI} \leq C$
- Mécanisme de résistance naturel ou acquis
- Incertitudes techniques
  - zone tampon



## Catégorisation clinique Intermédiaire

Incertitude *in vivo* mais

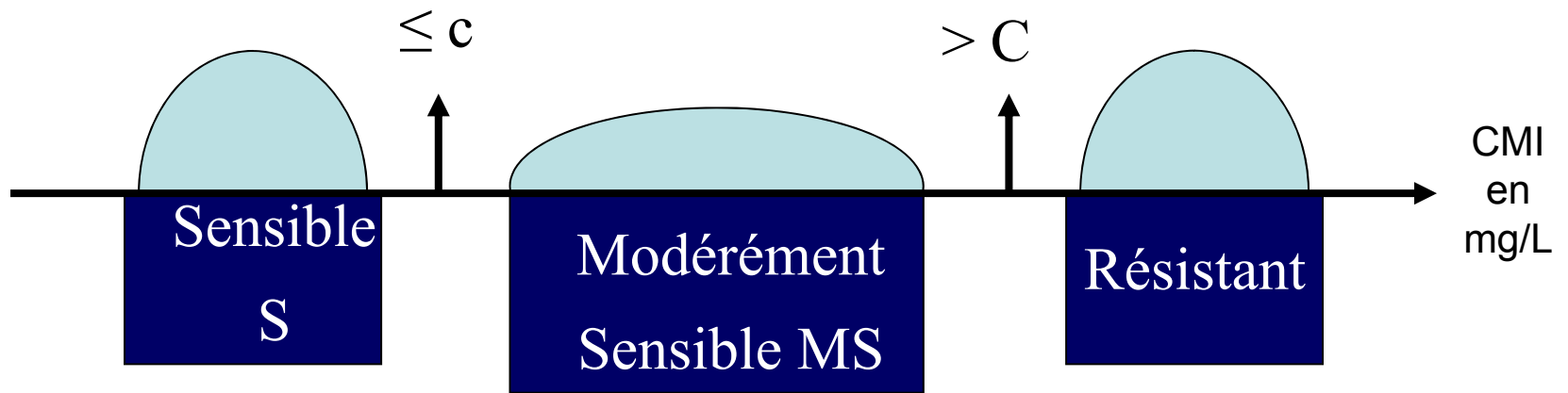
Succès escompté si fortes concentrations locales,  
posologie élevée

Le Résumé des caractéristiques de  
produit (RCP)



Spectre d'activité  
outil pour la prescription  
probabiliste

# Répartition des espèces populations sauvages et résistances naturelles



1. Espèces habituellement sensibles = S + MS et  $< 10\%$  de résistance acquise
2. Espèces inconstamment sensibles = S + MS et  $\geq 10\%$  de résistance acquise
3. Espèces naturellement résistantes = Résistance naturelle haut niveau

# *E. coli*

## Sensibilité aux antibiotiques

Antibiotiques	2002 (n = 16212)	2005 (n = 33687)	spectre RCP
Amoxicilline	55	53	Racq >10% (2)
Céfotaxime	99	98	S (1)
Gentamicine	97	96	S (1)
Cotrimoxazole	79	77	Racq >10% (2)
Ciprofloxacine	91	89	(1) → (2)

# Extrait RCP du méropénème

## Breakpoints EUCAST

### Breakpoints

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints for MIC testing are presented below. EUCAST clinical MIC breakpoints for meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> (2, 3)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (1) and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> (2,4)	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Non-species related breakpoints (5)	≤ 2	> 8

- (1) Meropenem breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in meningitis are 0.25/1 mg/l
- (2) Strains with MIC values above the S/I breakpoint are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported as resistant.
- (3) Susceptibility of staphylococci to meropenem is inferred from the methicillin susceptibility.
- (4) Meropenem breakpoints in *Neisseria meningitidis* relates to meningitis only.
- (5) Non-species related breakpoints have been determined mainly from PK/PD data and are independent of the MIC distributions of specific species. They are for use for species not mentioned in the table and footnotes. -- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the medicinal product.

# Exemple de tableau de spectre : méro-pénème

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

The following table of pathogens listed is derived from clinical experience and therapeutic guidelines.

---

## 1. Commonly susceptible species

### **Gram-positive aerobes**

*Enterococcus faecalis*§, *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible), *Staphylococcus* species (methicillin-susceptible) including *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (Group B), *Streptococcus milleri* group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (Group A).

### **Gram-negative aerobes**

*Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* Species; *Serratia marcescens*, *Shigella* species.

### **Gram-positive anaerobes**

*Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* species (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

### **Gram-negative anaerobes**

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

---

## 2. Species for which acquired resistance may be a problem

### **Gram-positive aerobes**

*Enterococcus faecium* §†

### **Gram-negative aerobes**

*Acinetobacter* species, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

---

## 3 Inherently resistant organisms**Gram-negative aerobes**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* species

Other micro-organisms *Chlamydomyxa pneumoniae*; *Chlamydomyxa psittaci*; *Coxiella burnetii*; *Mycoplasma pneumoniae*

---

# Un point commun

## Les concentrations critiques

Microbiologie  
de routine  
Antibiogramme

Comité Européen  
EUCAST  
(CA-SFM)

Agence européenne du  
Médicament (EMA)  
Spectre d'activité

EUCAST ++  
CLSI (ex NCCLS) !!!

# Définition des concentrations critiques pour un antibiotique

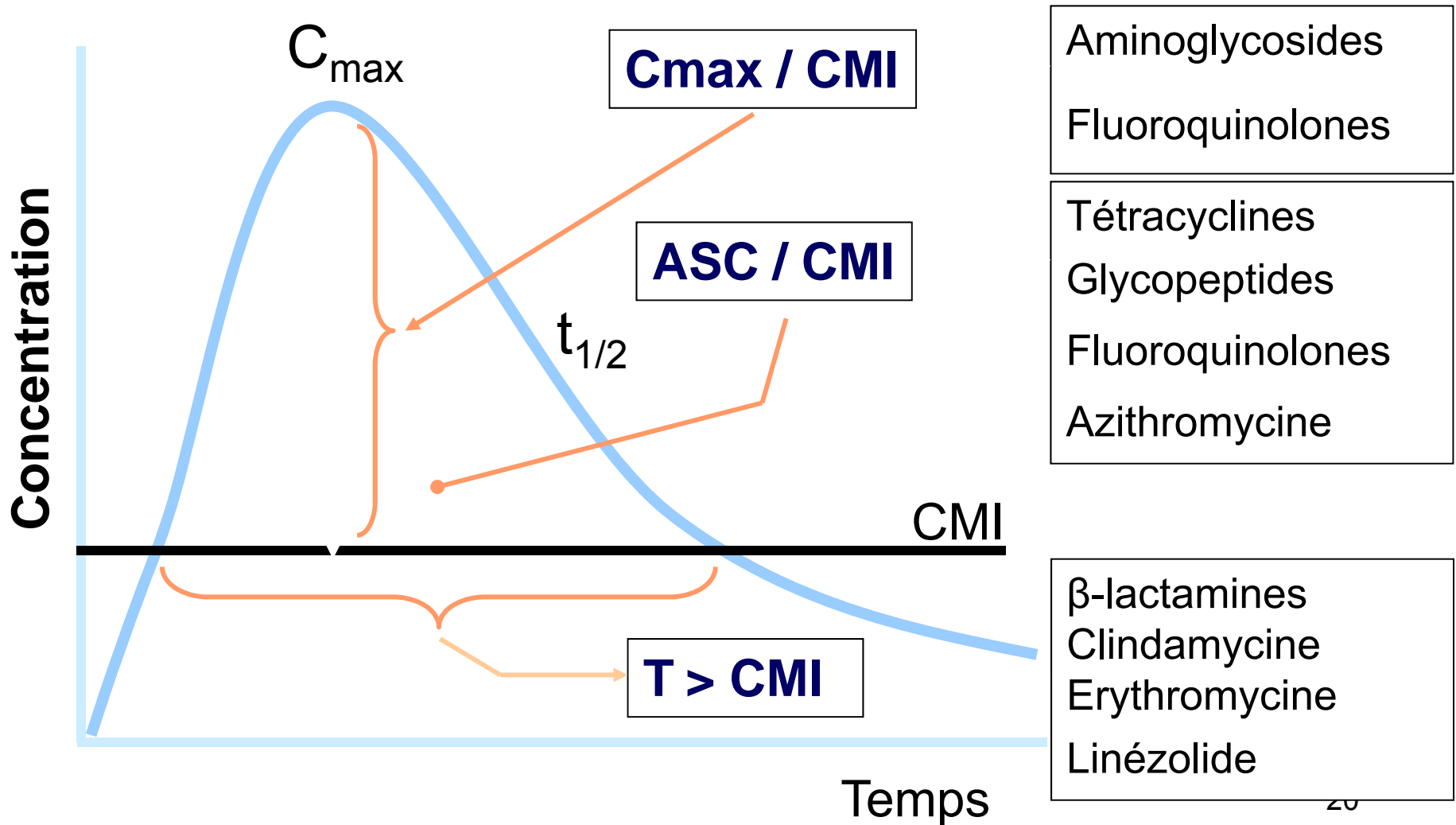
CA-SFM ←————→ EUCAST

- Critères pharmacodynamiques / pharmacocinétiques
  - Posologie standard / forte posologie
- Répartition des populations sauvages
  - Concentrations critiques par espèce

**+/- Expérience clinique**

relation CMI /guérison clinique – éradication  
microbiologique

# Paramètres PK/PD prédictifs d'efficacité clinique



# Pharmacodynamie lévofloxacine et *S. pneumoniae*

Ratio ASC/CMI 24h

réponse  
microbiologique

---

$\leq 33,7$

64%

$>33,7$

100%

---

Ambrose et al. Antimicrobial Agents Chemother 2001: 2793

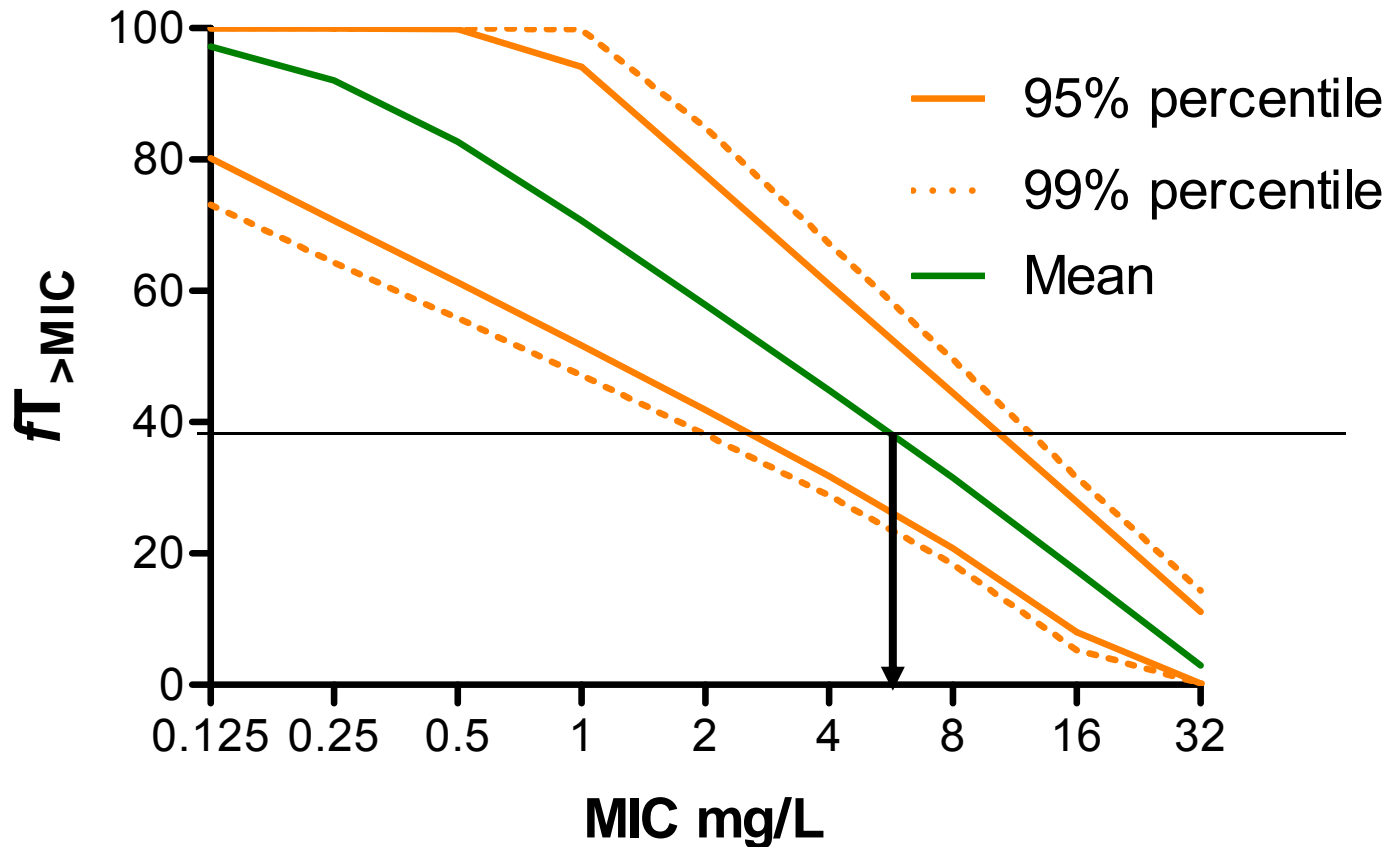
# Pharmacodynamie $\beta$ -lactamines

- Antibiotiques temps-dépendants
- Paramètre  $T > CMI$  entre 2 injections
  - Carbapénèmes  $> 40\%$ ,
  - Pénicillines  $> 50\%$
  - Céphalosporines  $> 50-60\%$
- Perfusion continue  $>$  administration intermittente
- Fortes doses

# Imipénème

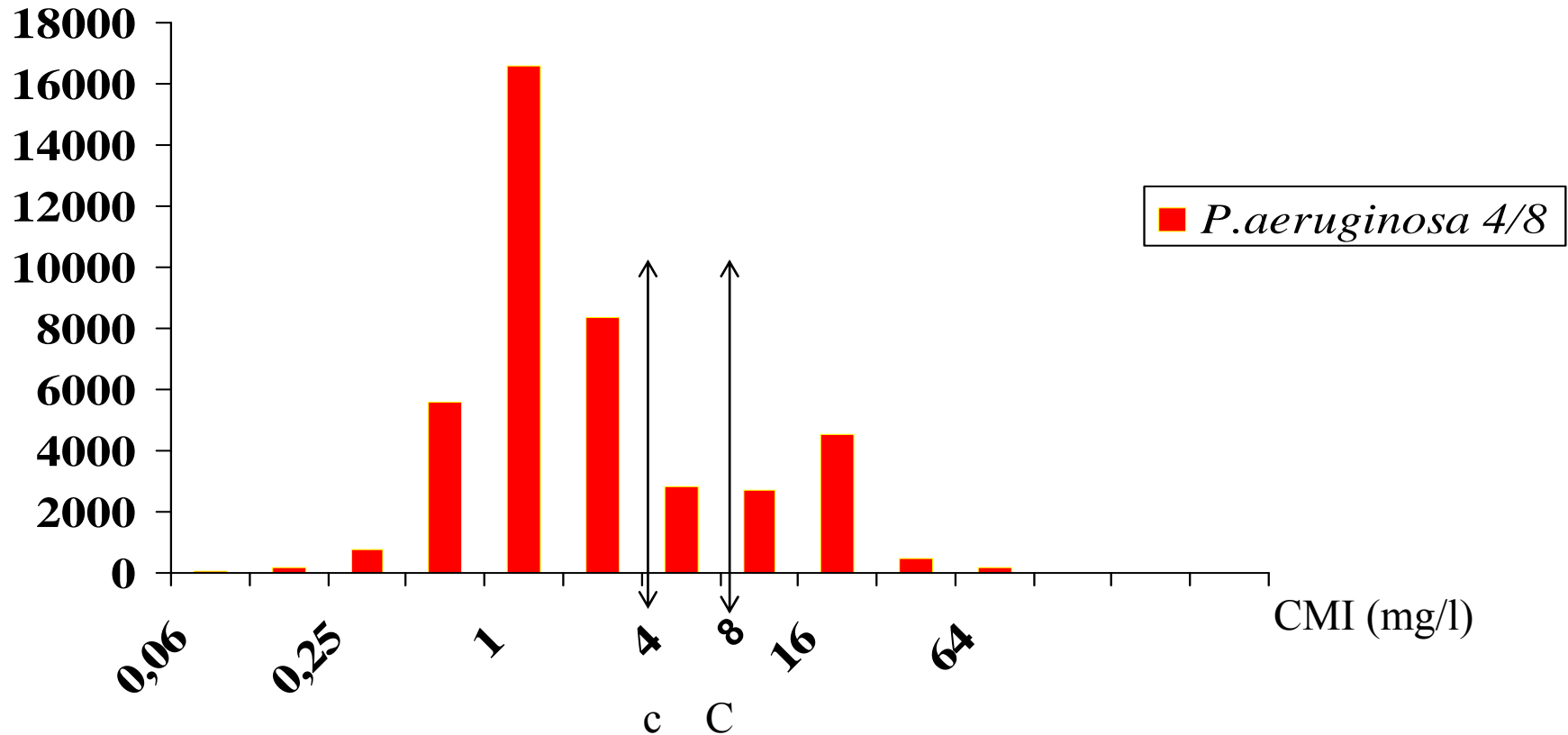
## T > CMI supérieur à 40%

imipenem 1000 mg x 3 iv



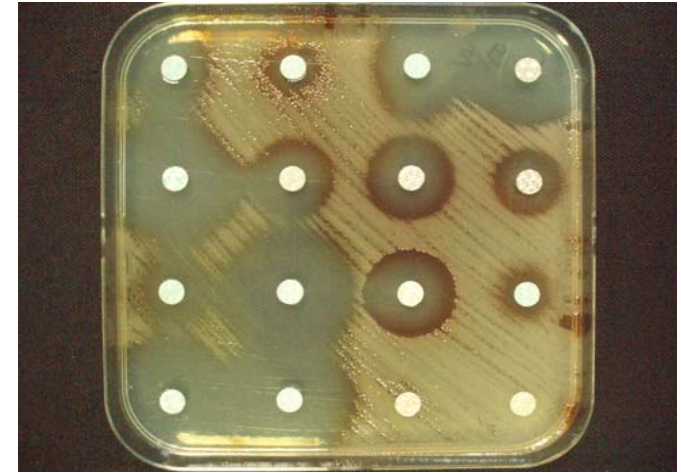
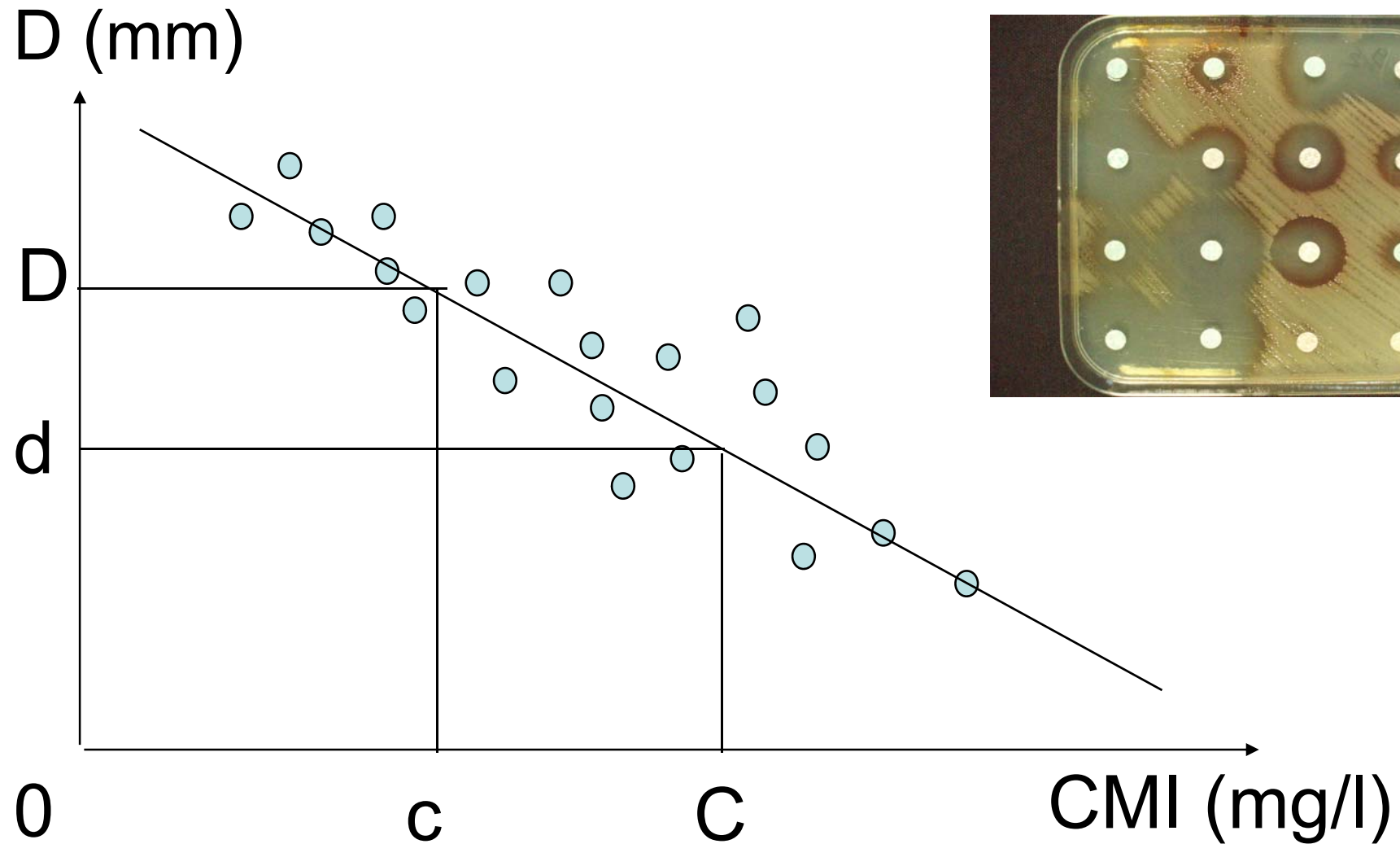
# Distribution des CMI de l'imipénème vis-à-vis de *P. aeruginosa*

Nb de souches



# Méthode de dilution en gélose

## Courbes de concordance CMI - diamètres



# *Pseudomonas aeruginosa* et imipénème (EUCAST)

## Concentrations et diamètres critiques

Imipénème	$S \leq 4 \text{ mg/L}$	$R > 8 \text{ mg/L}$
	$S \geq 20 \text{ mm}$	$R < 17 \text{ mm}$

# Simulation pharmacodynamique en fonction des doses $\beta$ -lactamines et *P. aeruginosa*

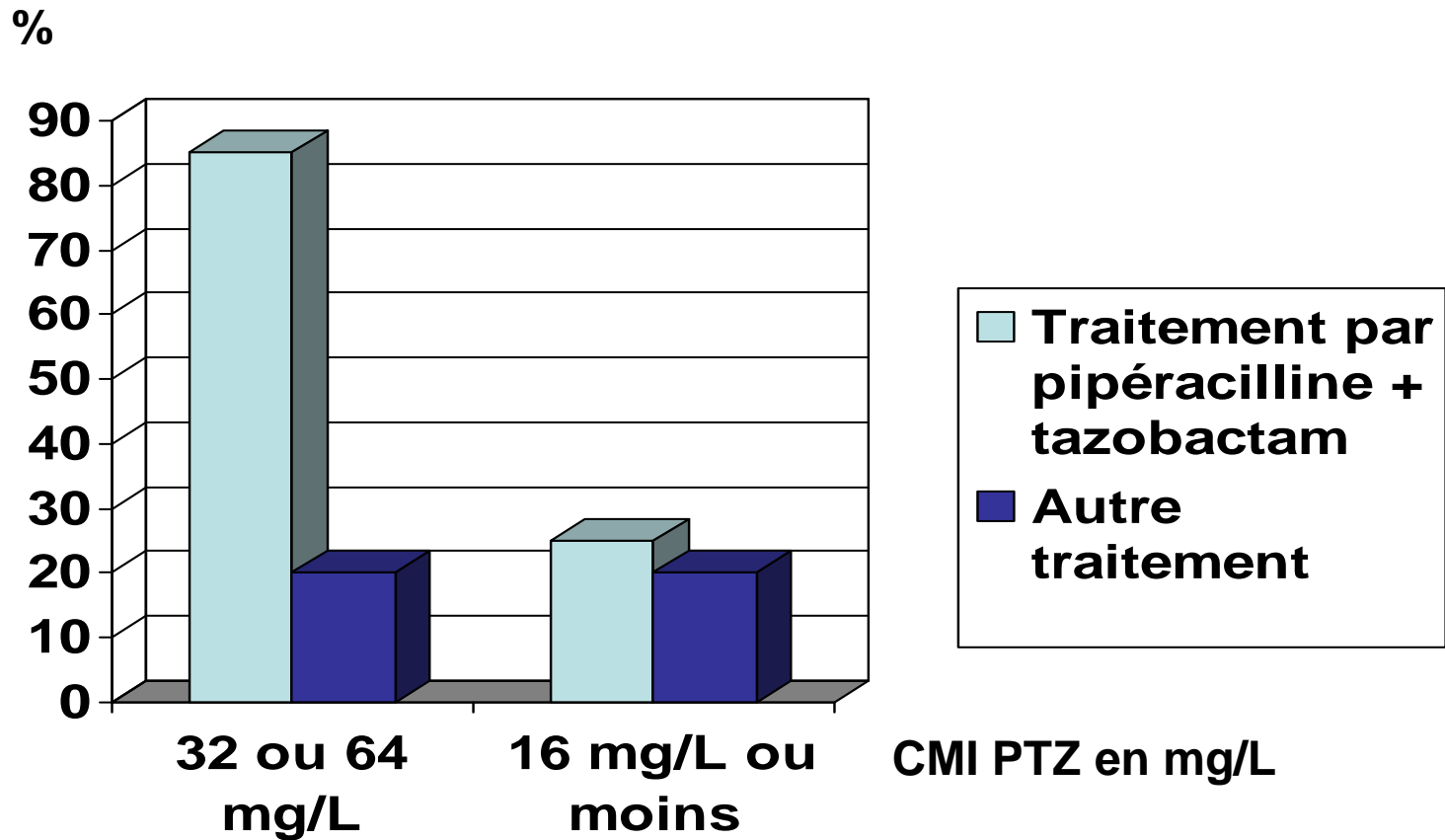
Antibiotique	dose	succès pharmacodynamique %
Pip + tazo	3g X 4 / j	70
	3g X 6 / j	85
Ceftazidime	1g X 3 / j	84
	2g X 3 / j	89
Céfépime	1g X 2 / j	82
	2g X 3 / j	93
Imipénème	1g X 3 / j	89
Méropénème	1g X 3 / j	91

*Kuti Jl et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2464-70.*

Un juge de paix

L'expérience clinique  
succès ou échec

# Mortalité (%) à 30 jours des bactériémies à *P. aeruginosa* en fonction des CMI de la pipéracilline + tazobactam (PTZ)



Supporte les concentrations critiques EUCAST :  $S \leq 16$  mg/L et  $R > 16$  mg/L

# Evolution des traitements par C3G en fonction des CMI dans les bactériémies à *K. pneumoniae*

CMI	nb de patients	
	Echec	Décès
8	6/6	2/6
4	2/3	0/3
2	1/3	0/3
$\leq 1$	3/11	2/11

Supporte les concentrations critiques  $S \leq 1$  et  $R > 2$  pour céfotaxime et ceftriaxone

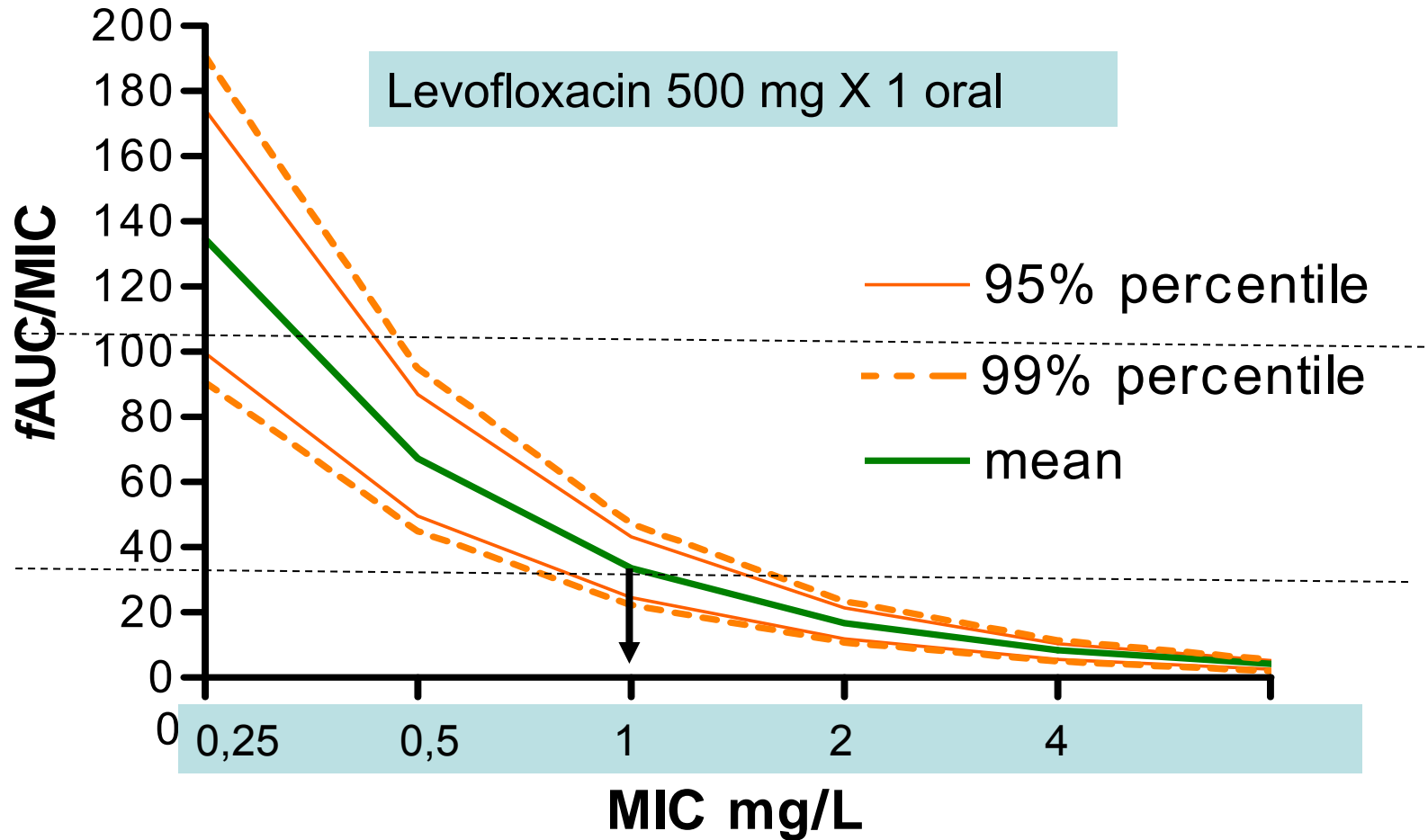
# Pharmacodynamie fluoroquinolones

- Antibiotiques concentration dépendants
- Paramètres C / CMI  $\geq 10$   
ASC/CMI  $\geq 100-125$
- Ciprofloxacinine % succès pharmacodynamique  
*Pseudomonas aeruginosa*

400 mg X 2 / j	53
400 mg X 3 / j	59

*Kuti Jl et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2464-70.*

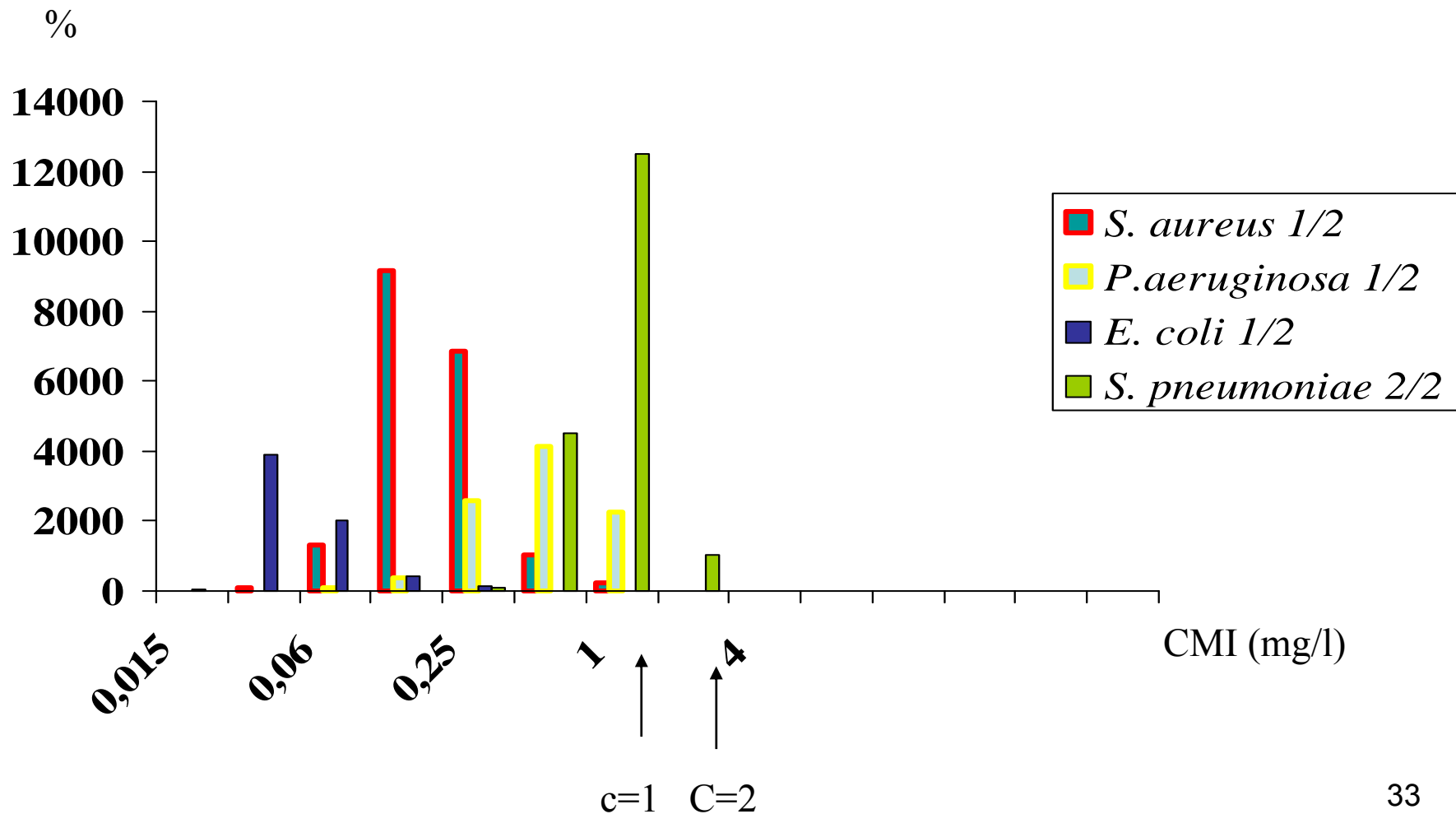
# ASC/CMI de la lévofloxacine



ASC/CMI  $\geq 30$  pour *S. pneumoniae*

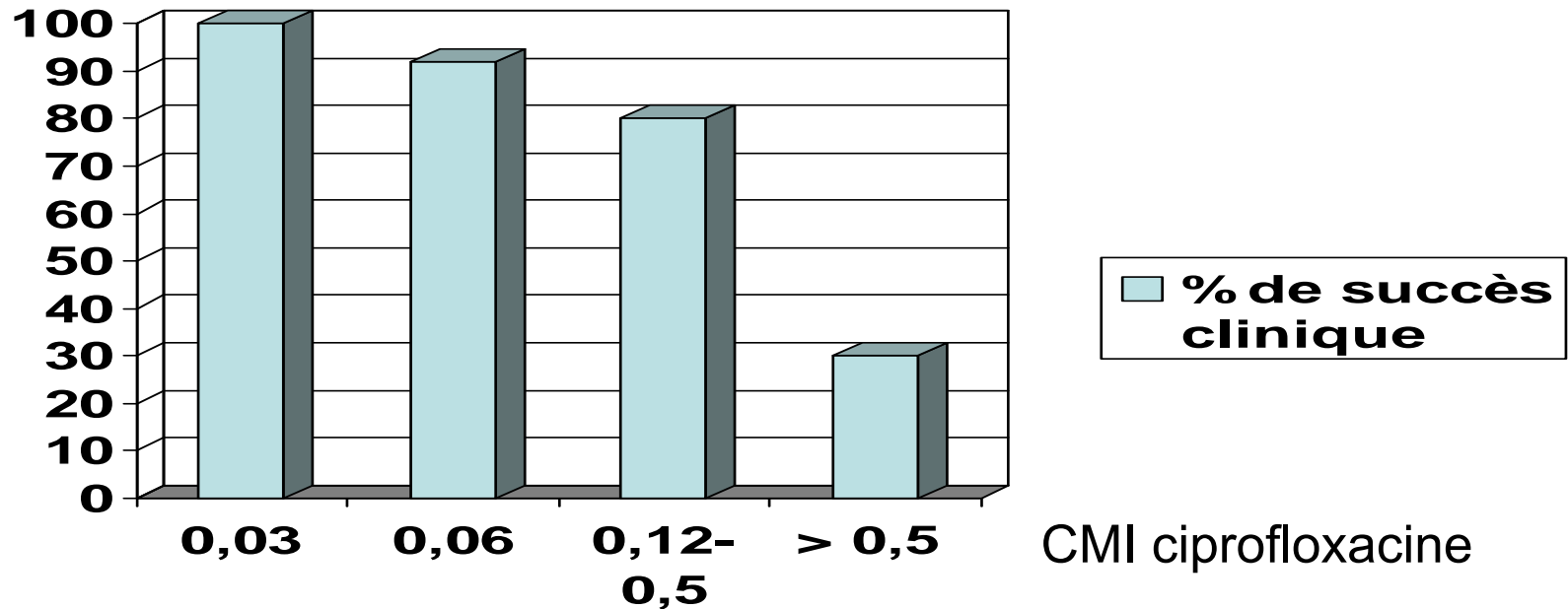
$\geq 125$  pour les bacilles à Gram négatif

# Distribution des CMI de la lévofloxacine vis-à-vis de souches sauvages



# *Neisseria gonorrhoeae*

## Traitement en dose unique par ciprofloxacine en fonction des CMI



Supporte les concentrations critiques EUCAST :  $S \leq 0,03$  et  $R > 0,06$  mg/l

# Pharmacodynamie aminosides

- antibiotiques concentration dépendants
- paramètres  $C / CMI \geq 8 -10$  à cibler

8  $\longrightarrow$  80% de succès  
12  $\longrightarrow$  > 90% succès

- dose unique quotidienne

# Distribution des CMI des souches sauvages et concentrations critiques EUCAST : exemple de l'amikacine

Bactérie	n	Distribution des CMI Amikacine des souches de type sauvage (EUCAST 2009)				
		S ≤	R >	CMI 50	CMI 90	CMI modale
<i>Acintobacter baumannii</i>	2165	8	16	2	32	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1157	8	16	2	4	2
<i>Citrobacter koseri</i>	490	8	16	1	2	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1837	8	16	2	8	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	5657	8	16	2	4	2
<i>Escherichia coli</i>	9267	8	16	2	4	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2492	8	16	2	4	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11037	8	16	1	4	1
<i>Morganella morganii</i>	314	8	16	2	4	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4007	8	16	4	8	4
<i>Proteus vulgaris</i>	251	8	16	2	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16627	8	16	4	8	4
<i>Serratia marcescens</i>	435	8	16	2	8	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	6346	8*	16*	4	8	4

\* Eucast

# Impact des modifications de concentrations critiques en épidémiologie des résistances

# Impact de la modification des concentrations critiques des céphalosporines

126 souches de *P. aeruginosa*  
isolées d'infections sévères - 2007

CA-SFM		EUCAST	
≤	>	≤	>
4	32	8	8

---

## Ceftazidime

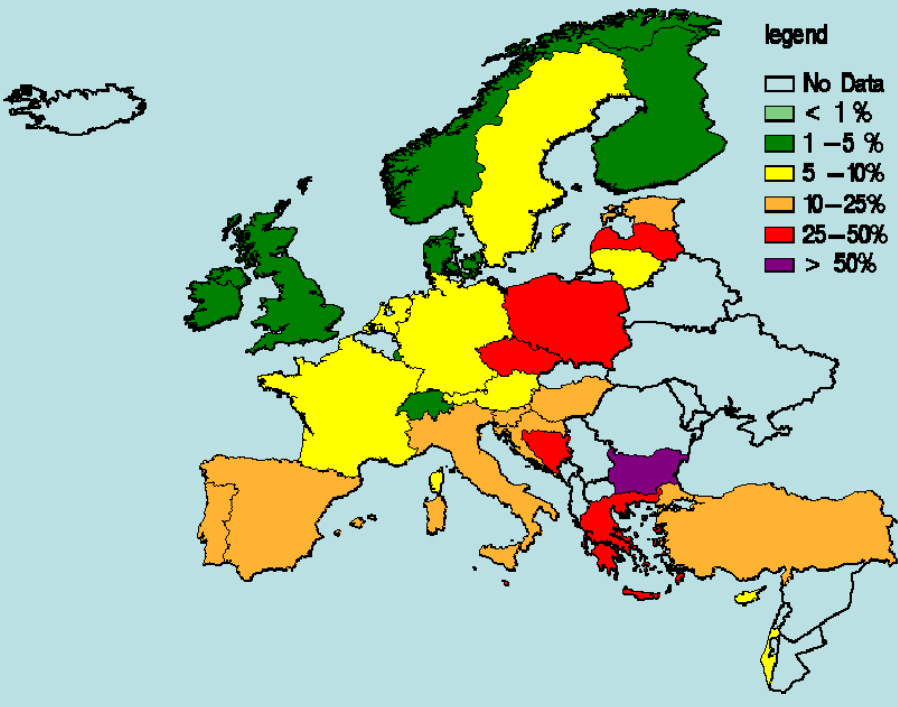
%	S	82	86
	I	13	-
	R	5	14

---

# *P. aeruginosa* et résistance à la ceftazidime dans les bactériémies en Europe

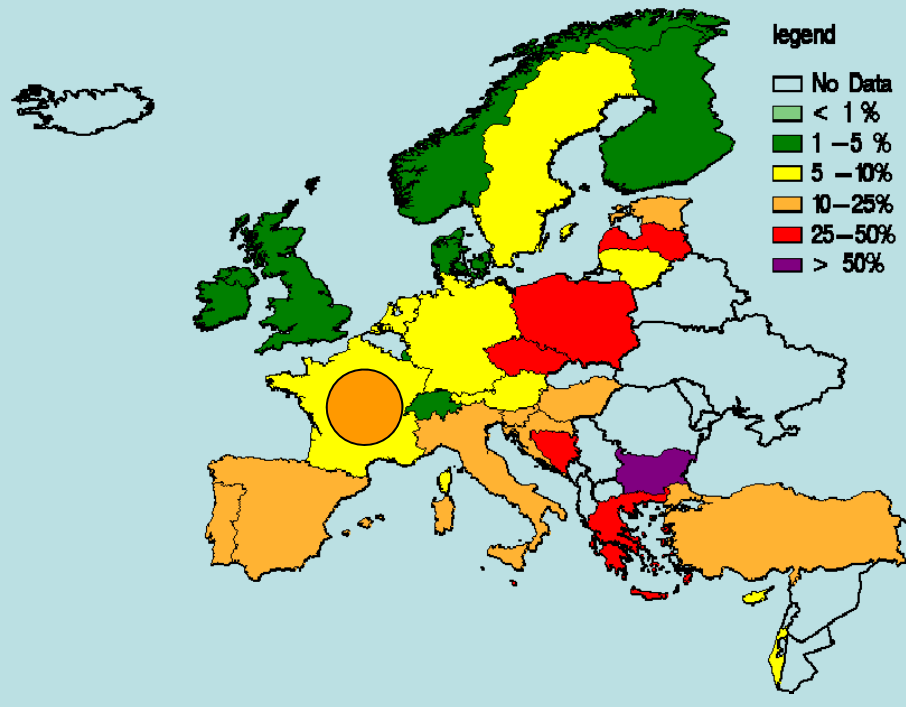
(EARSS - données françaises issues des réseaux ONERBA)

Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS



France 2008  
(CA-SFM 2008)  
7 % I et 8 % R

Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2008  
(c) EARSS



France 2008  
(CA-SFM 2009 – EUCAST)  
12-15% R

# Impact modification des concentrations critiques carbapénèmes

126 souches de <i>P. aeruginosa</i> isolées d'infections sévères - 2007		CA-SFM		EUCAST	
		≤	>	≤	>
Imipénème		4	8	4	8
%	S	83		83	
	I	5		5	
	R	12		12	
Méropénème		4	8	2	8
%	S	95		83	
	I	2,5		14	
	R	2,5		2,5	

# Impact modification des concentrations critiques aztréonam

126 souches de *P. aeruginosa* isolées  
d'infections sévères - 2007

CA-SFM		EUCAST	
≤	>	≤	>

---

	4	32	1	16
--	---	----	---	----

Aztréonam

%	S	67	6
	I	32	88
	R	1	6

---

# Aztréonam et *P. aeruginosa*

- Europe : EUCAST ( $S \leq 1$  mg/L et  $R > 16$  mg/L)
  - Intermédiaire
  - Spectre RCP : groupe 2 - modérément sensible (\$)
- USA : CLSI ( $S \leq 8$  mg/L et  $R > 16$ )
  - Sensible
  - Spectre RCP : groupe 2 - sensible

# *Haemophilus influenzae* et azithromycine (EUCAST-CLSI)

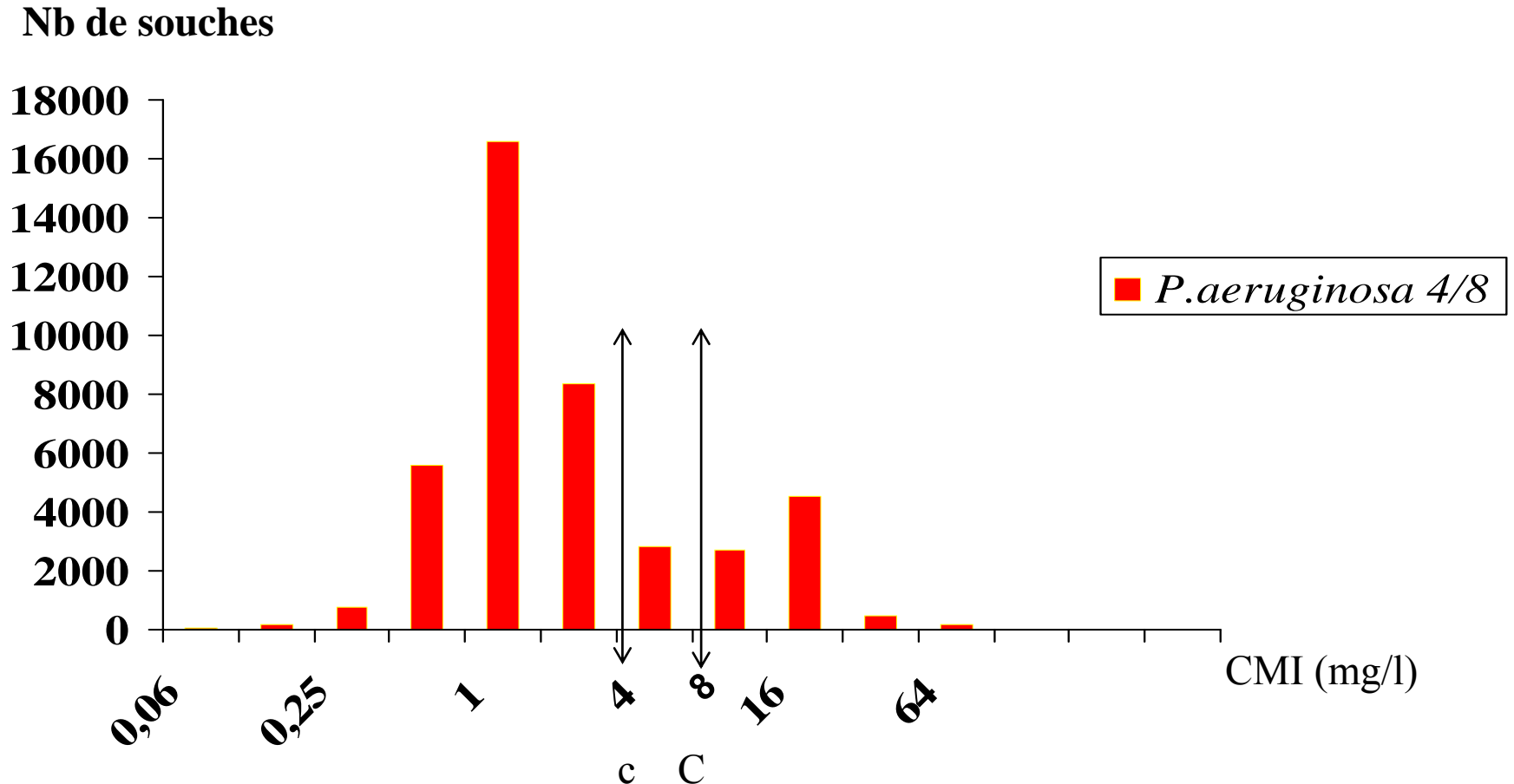
- Europe : EUCAST ( $S \leq 0,12$  mg/L et  $R > 4$  mg/L)
  - Intermédiaire
  - Spectre RCP: groupe 1 modérément sensible (\$)
- USA : CLSI ( $S \leq 4$  mg/L)
  - Sensible
  - Spectre RCP : groupe 1 sensible

# Surveillance épidémiologique

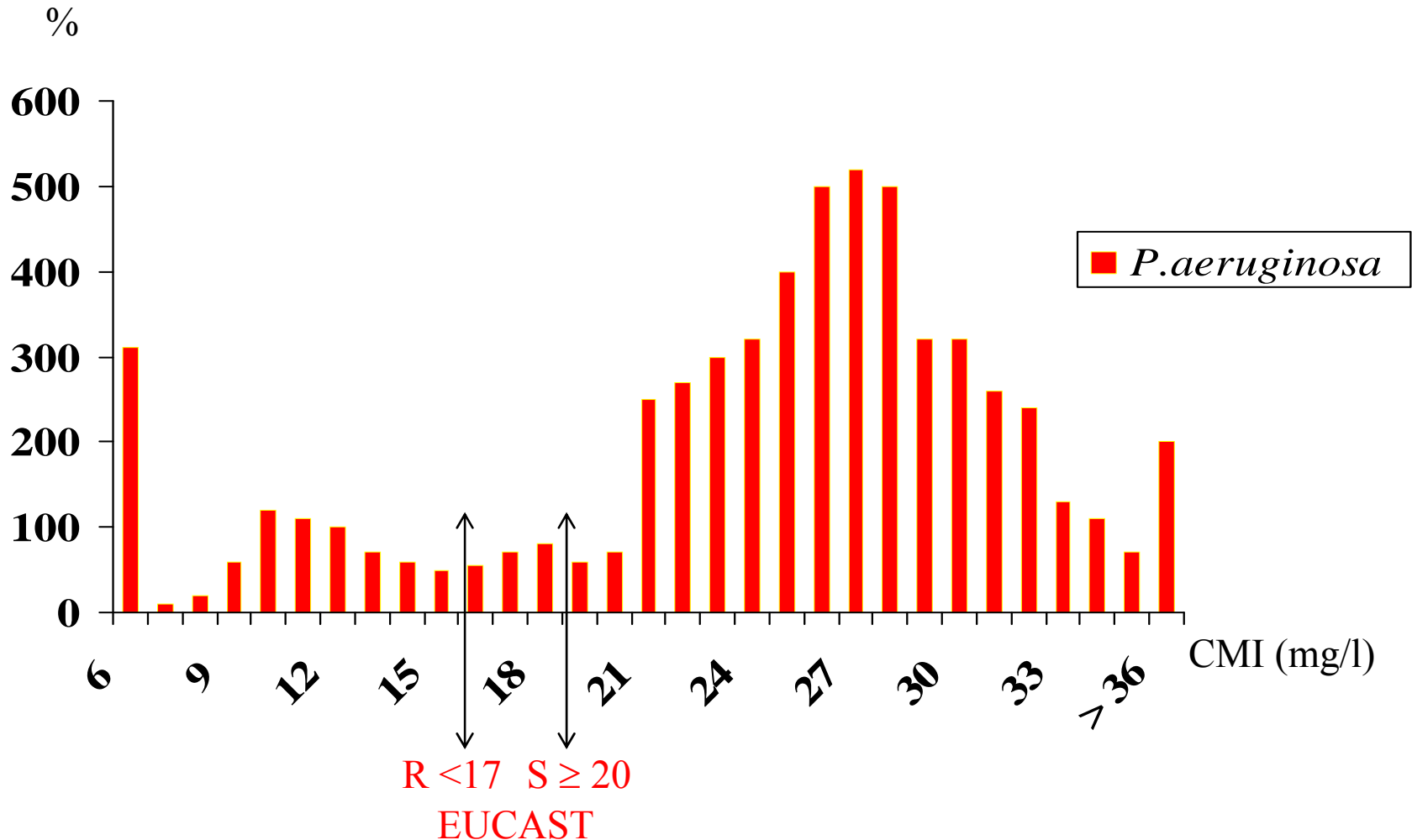
## Informations de type 1

- Analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité au sein des principales espèces
  - distribution des CMI
  - diamètres
- Informations **quantitatives** utiles pour l'établissement des valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques S, I, R

# Distribution des CMI de l'imipénème vis-à-vis de *P. aeruginosa*



# Distribution des diamètres de l'imipénème vis-à-vis de *P. aeruginosa* (REUSSIR 2005)



# Surveillance épidémiologique

## Informations de type 2

- Statistiques globales de résistance pour les principales espèces bactériennes
  - % S,I,R
- Informations utiles pour l'établissement et la révision des RCP par l'AFSSaPS
  - spectres d'activité
  - indications

# Surveillance épidémiologique

## Informations de type 3

- Résistances bactériennes dans les infections documentées en distinguant
  - des populations spécifiques
  - des facteurs de risque
- Informations utiles pour
  - les prescripteurs (prescriptions de 1<sup>ère</sup> intention)
  - les sociétés savantes et les autorités sanitaires (consensus)
  - l'AFSSaPS (indications)
  - le bon usage des antibiotiques

# Informations de type 3

## *E. coli* : Sensibilité aux antibiotiques dans les bactériémies

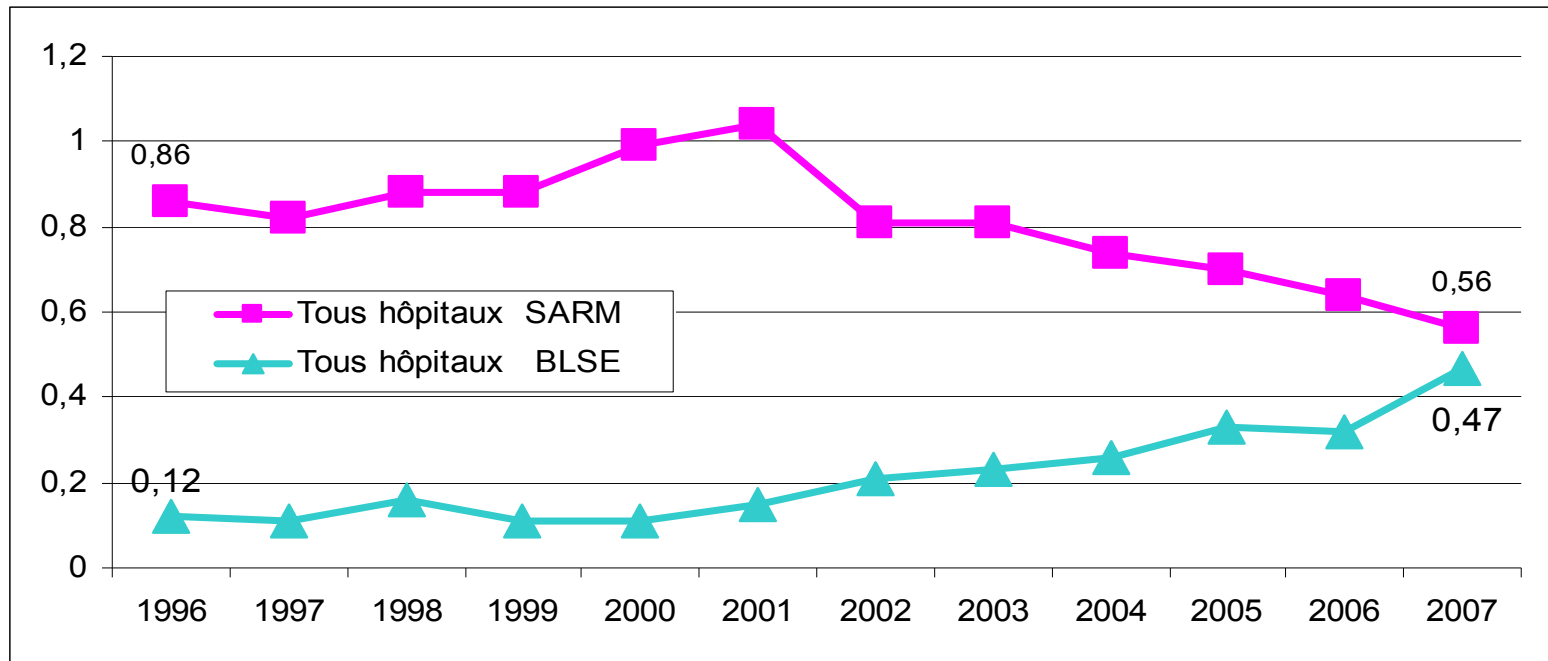
Antibiotiques	2002 (n = 1913)	2005 (n = 2656)
Amoxicilline	43	47
Céfotaxime/ceftriaxone	98	97
Gentamicine	95	95
Ciprofloxacine	90	89

# Surveillance épidémiologique

## Informations de type 4

- Prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes
  - SARM
  - EBLSE .....
- Informations utiles pour
  - les décisions sanitaires
  - la détection de nouvelles épidémies
  - la politique d'antibiothérapie
  - l'évaluation des mesures de prévention

# SARM et EBLSE à l'hôpital



Evolution de la densité d'incidence pour 1000 JH

Enquête AP-HP

# Conclusions

- Concentrations critiques fondamentales
  - Antibiogramme et catégorisation clinique
  - Spectres antibactériens
- Homogénéisation Européenne (en cours) nécessaire
  - Concentrations critiques
  - Méthodes d'antibiogramme
  - EUCAST avec les comités nationaux (CA-SFM-France)
  - Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques