



Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences pour le biologiste ?

Vincent Cattoir & Raphaël Lepeule

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers : **Aucun**
- Liens durables ou permanents : **Aucun**
- Interventions ponctuelles : **Accelerate Diagnostics, bioMérieux, Correvio, Eumédica, Menarini, MSD, Mylan, Pfizer**
- Intérêts indirects : **Aucun**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : CATTOIR Vincent

Titre : Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences pour le biologiste ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Définition de l'ancienne catégorie 'I'

“A microorganism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with **uncertain therapeutic effect**. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites **where the drugs are physiologically concentrated** or when a **high dosage of drug can be used**; it also indicates a **buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors** from causing major discrepancies in interpretations.”

Définitions de l'ancienne catégorie 'I'

1. **uncertain therapeutic effect** (pharmacology/microbiology)
2. **where the drugs are physiologically concentrated**
(pharmacokinetics)
3. **when a high dosage of drug can be used**
(pharmacology/toxicology)
4. **a buffer zone to prevent technical errors ...**
(methodology)

Nouvelle définition du 'S'

S - Susceptible, standard dosing regimen: A microorganism is categorised as *Susceptible, standard dosing regimen**, when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent.

* Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Nouvelle définition du 'I'

I – Susceptible, increased exposure: A microorganism is categorised as *Susceptible, Increased exposure** when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection.

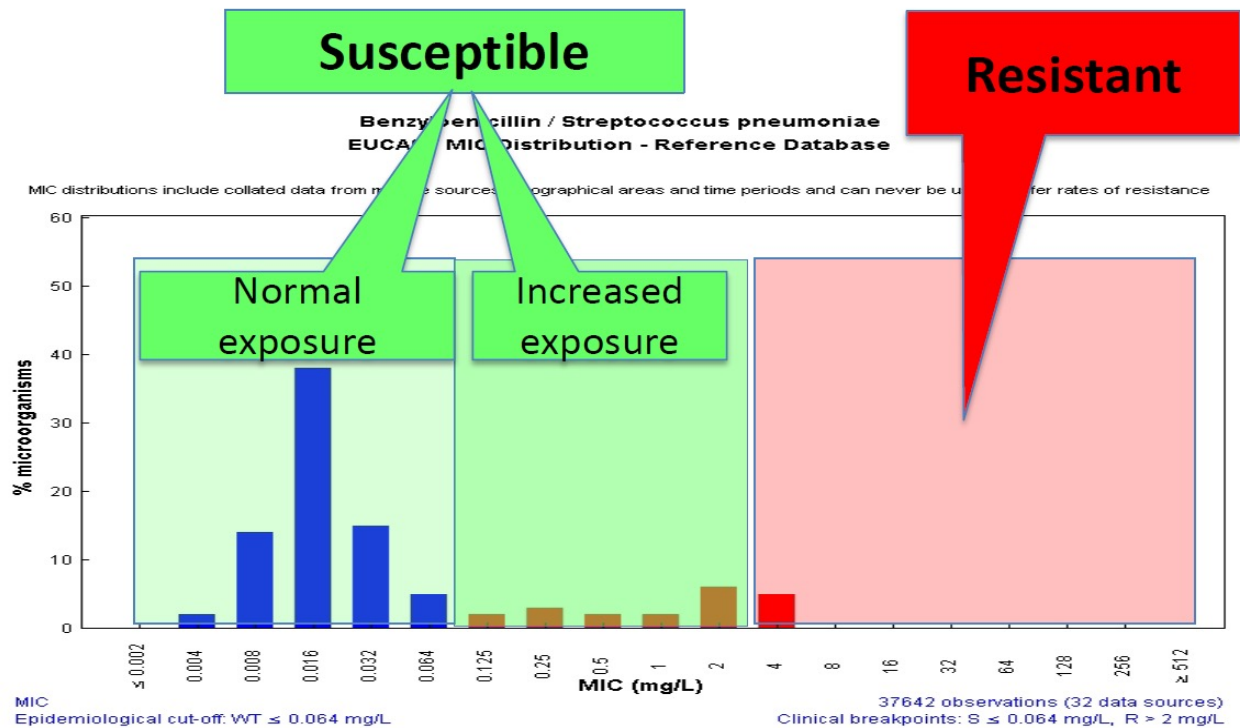
* Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Nouvelle définition du 'R'

R - Resistant: A microorganism is categorised as *Resistant* when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure*.

* Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Nouvelles définitions



1^{ère} conséquence : ↑ posologies

Les phénotypes sauvages de certaines espèces ne sont sensibles à certains antibiotiques qu'à fortes doses (catégorisées *a minima* « sensible à forte dose »). **Ne jamais rendre ces bactéries sensibles à dose standard aux ATB concernés.**

Organism type	Pathogen	Antibiotics default (1)
Gram-positive organisms	<i>Staphylococcus spp.</i>	Ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin Imipenem Levofloxacin
	<i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus groups A, B, C and G</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloxacin Cefazolin, intravenous cefuroxime Imipenem
Gram-negative organisms	<i>Enterobacterales</i>	
Other	<i>Morganella morganii, Proteus spp. and Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin, ticarcillin/clavulanic acid, cefepime, ceftazidime, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin and levofloxacin
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Trimethoprim/sulfamethoxazole Ciprofloxacin Amoxicillin oral, amoxicillin/clavulanic acid oral and cefuroxime oral
	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Cefuroxime oral Amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, doxycycline, chloramphenicol and trimethoprim/sulfamethoxazole

2^{ème} conséquence : ZIT

= Zone d'Incertitude Technique

= *Area of Technical Uncertainty* (ATU) de l'EUCAST

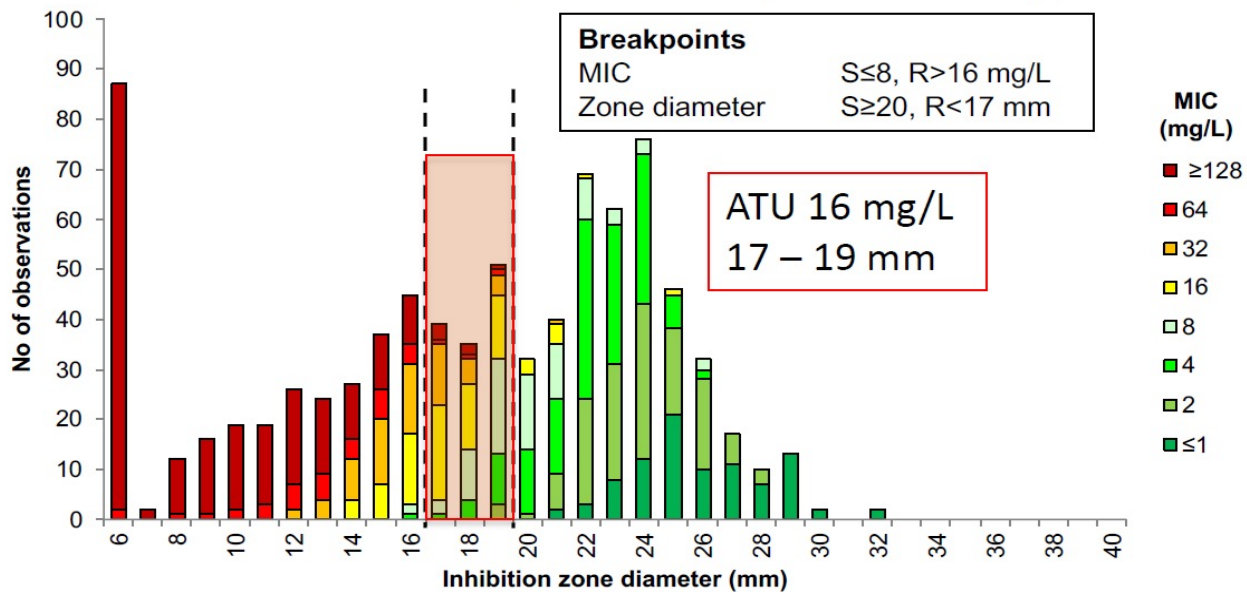
The warnings are typically in the form of a defined **MIC or inhibition zone interval** (overlap between susceptible and resistant organisms) where interpretation is uncertain. The warning is between the AST system and the laboratory and the laboratory needs to decide how to react to the warning.

Variabilité technique

- Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage
- Lorsque la valeur critique coupe une population résistante ou lorsque les distributions de CMI ou de diamètres d'inhibition des populations sauvages et résistantes sont contiguës voire partiellement superposées
- Lorsqu'il existe des problèmes de lecture inévitables

Exemple de ZIT

Piperacillin-tazobactam 30-6 µg vs. MIC
Enterobacterales, 531 isolates (840 correlates)



Quels couples 'Bactérie-ATB' concernés ?

Enterobacterales

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Amoxicilline-Acide clavulanique	8	8	-	19	19	19-20
Pipéracilline-Tazobactam	8	16	16	20	17	17-19
Ceftaroline	0,5	0,5	-	23	23	22-23
Ciprofloxacine	0,25	0,5	-	25	22	22-24

Pseudomonas spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Pipéracilline	0,001	16	-	50	18	18-19
Pipéracilline-Tazobactam	0,001	16	-	50	18	18-19
Ceftazidime-Avibactam	8	8	-	17	17	16-17
Colistine	2	2	4			

Staphylococcus spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Céfoxitine (dépistage), <i>S. epidermidis</i>				25	25	25-27
Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1	2	-	20	17	19-20
Ceftaroline (pneumonie), <i>S. aureus</i>	1	1	-	20	20	19-20
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2	2	-	17	17	16-17

Haemophilus spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Pipéracilline-Tazobactam	0,25	0,25	-	27	27	24-27
Céfépime	0,25	0,25	-	28	28	28-33
Céfotaxime	0,12	0,12	-	27	27	25-27
Cefpodoxime	0,25	0,25	-	26	26	26-29
Ceftriaxone	0,12	0,12	-	32	32	31-33
Céfuroxime, IV	1	2	2	27	25	25-27
Céfuroxime, PO	0,001	1	-	50	27	25-27
Imipénème	2	2	-	20	20	16-19

Que rendre ?

- Dans un premier temps, signaler au clinicien que le résultat se situe en ZIT
- Puis choisir l'une ou l'autre des alternatives en fonction du contexte (hémoculture ou urine, nombre d'autres antibiotiques restant actifs, place de l'antibiotique concerné dans l'arsenal thérapeutique, sévérité de la pathologie, dialogue bactério-clinique...) :
 - Répéter le test si erreur possible
 - Utiliser un test alternatif (CMI, test génotypique) si pertinent
 - Inclure la ZIT dans le rapport

Comment rendre ?

Antibiogrammes « classiques » : exemple d'un *E. coli*

SIL	Compte-rendu / serveur de résultats		
S	Cefotaxime		sensible à dose standard
I	Piperacilline-tazobactam CMI (microdilution)	0,5 mg/L	sensible à forte dose
R	Amoxicilline		résistant

En cas de cystite non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard.

Les posologies (doses standard et fortes doses) à partir desquelles ces concentrations ont été établies, sont consultables sur le site intra-HUS à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Modalités d'administration et posologies.

Questions en suspens ?

- Problème de compréhension par les non-spécialistes avec des conséquences potentiellement importantes (ex. *P. aeruginosa* : CAZ I et MEM S)
- Rendre SDD (*susceptible dose-dependent*) (comme le CLSI) plutôt que I « sensible forte dose » (ou S* ou S+) :

intermediate (I) – a category defined by a breakpoint that includes isolates with MICs or zone diameters within the intermediate range that approach usually attainable blood and tissue levels and/or for which response rates may be lower than for susceptible isolates; NOTE: The intermediate category implies clinical efficacy in anatomical sites where the drugs are physiologically concentrated. An I with a “^” in Tables 2 indicates agents that have the potential to concentrate at an anatomical site. The I category also includes a buffer zone for inherent variability in test methods, which should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations, especially for drugs with narrow pharmacotoxicity margins.

- Problème de rendu informatique (gestion d'une 4ème catégorie ?)
- Problème de diffusion et de communication

Conclusions



- Définitions plus précises des catégories S et I
- Individualisation de l'incertitude (ZIT)
- Antibiogrammes plus fiables (plus de CMI)



- Difficulté de rendu informatique
- Problème de compréhension/diffusion (non-spécialistes)
- Risque écologique d'un mésusage des ATB

Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences pour le biologiste **et le** **clinicien** ?

Vincent Cattoir & Raphaël Lepeule

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Aucun
- Intérêts indirects : Aucun

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant LEPEULE Raphaël

Titre : Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences pour le biologiste ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpital Henri Mondor, Créteil

=> Janvier 2019 : mise en place des nouveaux critères EUCAST

Nouvelles catégorie **sensible à forte exposition** rendue **I** sur l'antibiogramme.

Principale conséquence : *P aeruginosa* multi-sensible aux β -lactamines rendu **I** à toutes les β L sauf méropénème et TOL-TAZ

Résultat Unité Val. de Réf.

Antibiogramme -

: greffon renal gauche

(R = Résistant - I = Sensible à forte dose - S = Sensible - selon le référentiel CA-SFM)

	¹ : <i>P.aeruginosa</i> CM (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	I
AUGMENTIN	R
TICARCLLINE	I
CLAVENTIN	I
PIPERACILLINE	I
TAZOCILLINE	I
IMIPENEM	I
MEROPENEM	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	I
CEFERIME	I
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	I
TOBRAMYCINE	I
AMIKACINE	I
LEVOFLOXACINE	I
CIPROFLOXACINE	I

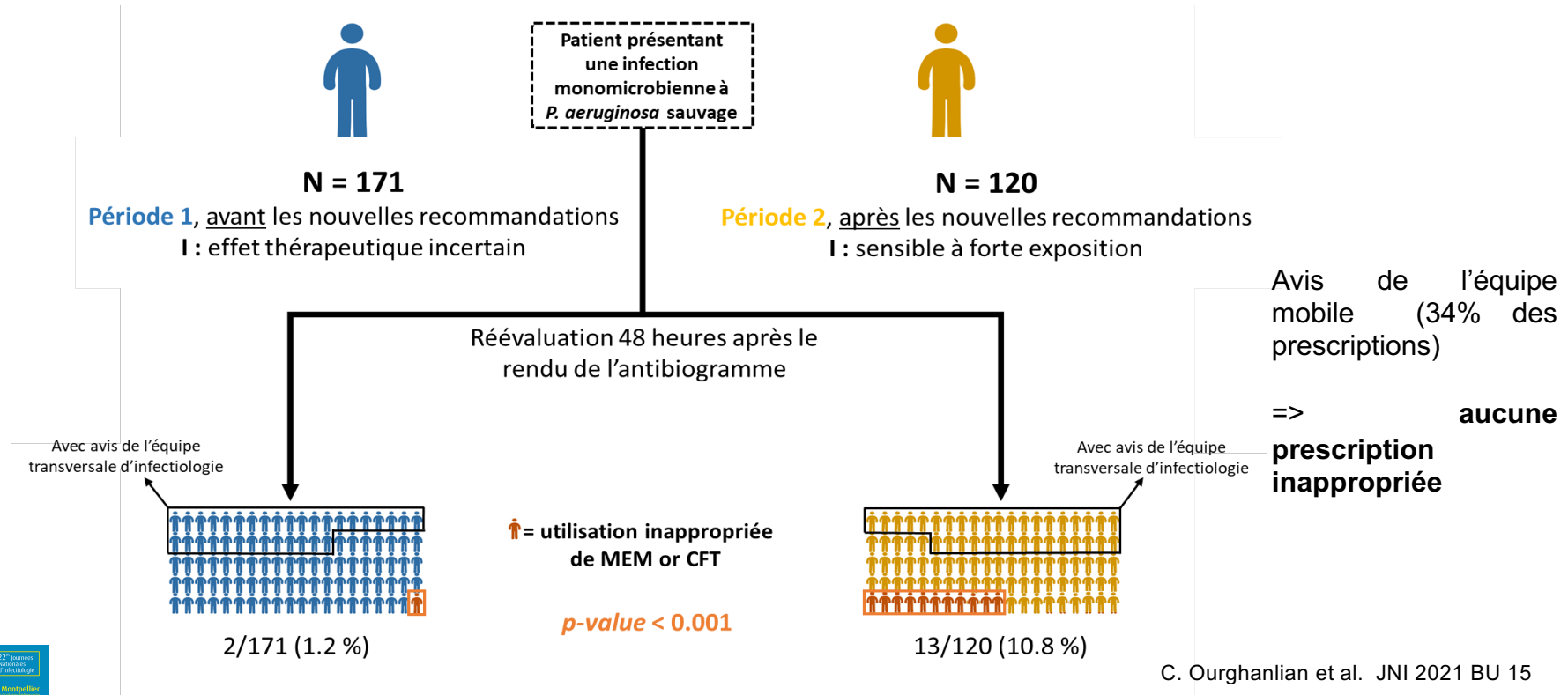
Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpital Henri Mondor, Créteil

- **Communication** commune par le laboratoire de bactériologie/ équipe mobile :
 - par mail de diffusion générale
 - directement auprès des principaux prescripteurs : réanimateurs, infectiologues, hématologues (staff...)
 - COMAI
- Nature de l'information/communication :
 - définition de la nouvelle catégorie intermédiaire : sensible à forte exposition/posologie
 - document CASFM/EUCAST des fortes posologies
- **Information** systématique par les infectiologues de l'équipe mobile d'infectiologie pour tous les avis de traitements des infections à *P. aeruginosa*

Impact sur la sur-prescription de méropénème pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sauvage ?

- **Design de l'étude** : rétrospective et multicentrique, au sein des 5 sites du même GH avec un service de bactériologie centralisé
- **Période** : période 1 = 09/2017 à 01/2019 (anciennes recommandations) et période 2 = 02/2019 à 08/2020 (nouvelles recommandations)
- **Inclusions** : tous les patients traités pour une infection mono-microbienne à *P. aeruginosa* sauvage pour les BL, au cours d'une hospitalisation
- **Critère de jugement principal** : taux de prescription de MEM ou de CFT à 48h après le rendu de l'antibiogramme

Impact sur la sur-prescription de méropénème pour les infections à *P. aeruginosa* sauvage ?



Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Mise au point tableau des posologies « local »

Tableau poso CASFM-EUCAST

19.0 Janvier 2018 138

ANNEXE 6
Posologie standard et forte posologie - propositions hors-dépense

Les concentrations critiques européennes (CASFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes, ces alternatives posologiques aboutissent à une exposition identique. Si l'alternative n'est pas possible.

Principes actifs	Posologie standard	Fortes posologies	Commentaires (critères posologiques)
Vancomycine	0,5 g (1 MLI) x 4 IV	1,2 g (2 MLI) x 4 IV	Méningites (1) Pour une dose de 2,4 g (4 MLI) x 4 IV, les soignées de CMR 40,00 mg/L sont atteintes. Pneumonie à S. pneumoniae: les bactériocides sont fonction de la posologie. Pour une dose de 1,2 g (2 MLI) x 4 IV, les soignées de CMR 40,0 mg/L sont atteintes. Pour une dose de 2,4 (4 MLI) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MLI) x 6 IV, les soignées de CMR 40 mg/L sont atteintes. Pour une dose de 2,4 g (4 MLI) x 6 IV, les soignées de CMR 42 mg/L sont atteintes.
Amoxicilline	2 g x 3 IV	2 g x 4 IV	Méningites (2) x 4 IV
Amoxicilline-sulbactam	0,5 g amoxicilline + 1 g sulbactam x 3 IV	0,5 g amoxicilline + 1 g sulbactam x 4 IV	1
Amoxicilline	5 g x 3-4 IV 800 mg x 3	2 g x 6 IV	Méningites (2) x 6 IV
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg - 1 g x 3	SI difficileuse - uniquement forte posologie
Amoxicilline-sulbactam standard	0,5 g amoxicilline + 0,2 g sulbactam x 3-4 IV	0,5 g amoxicilline + 0,2 g sulbactam x 4 IV	SI difficileuse - forte posologie uniquement
Amoxicilline-sulbactam oral	0,5 g amoxicilline + 0,125 mg sulbactam x 3-4	0,5 g amoxicilline + 0,125 mg sulbactam x 4	SI difficileuse - forte posologie uniquement
Piperacilline	4 g x 3 IV	4 g x 4 IV	Pseudomonas spp. - forte posologie uniquement
Piperacilline-sulbactam	14 g piperacilline + 0,5 g sulbactam x 3 IV	14 g piperacilline + 0,5 g sulbactam x 4 IV	Pseudomonas spp. - forte posologie uniquement

Tableau poso « local » adapté

● qq molécules supprimées

- non utilisées dans notre CHU
- ex : ceftaroline pas dispo
- ...

● qq posos « réajustées » à la hausse

- ex : CRO HE : 4 g/j → 75-100 mg/kg/j
- ex : OXA 1x4g/j-1x6g/j → 150-200 mg/kg/j
- ...

Définitions **locales** des fortes posologies

- rédigées sous l'égide de la COMAI
- intégrées dans les **recommandations en lignes** du CHU

Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Aspect des comptes rendus en 2019

Escherichia coli	Ancienne formulation (2018)	Nouvelle formulation (2019)
Amoxicilline	Résistant	Résistant
Amoxicilline-ac.clavulanique (cystite)	Résistant	Résistant
Amoxicilline-ac.clavulanique (hors cystite)	Résistant	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Intermédiaire →	Sensible à forte dose
Céfépime	Intermédiaire →	Sensible à forte dose
Imipénème	Sensible	Sensible à dose standard
Ciprofloxacine	Sensible	Sensible à dose standard
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Sensible	Sensible à dose standard
...



Nouveaux commentaires (2019) :

Les posologies (doses standard et forte dose) sont consultables sur le site IntraHUS à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Posologies d'antibiotiques

En cas de cystite non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard.

Conclusion : mise en place « intelligente » des nouveaux critères

- Risque de prescriptions inappropriées +++
- Définition consensuelle et pragmatique des fortes posologies : travail en cours SPILF/CA-SFM/SFPT
- Ne pas utiliser le I dans le rendu aux cliniciens mais « *sensible à forte posologie* » ET « *sensible à dose standard* »
- COMMUNICATION nationale et relais locaux : rôle des couples bactériologistes/infectiologues
- Et en ville ?