

## Session: infections à BGN multirésistants et nouveaux antibiotiques

# Nouvelles règles d'interprétation du CA-SFM, quelles conséquences sur le rendu de l'antibiogramme ?

K.Jeannot

*Laboratoire de Bactériologie, CHU de Besançon, CNR de la Résistance aux Antibiotiques, Besançon*



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

**Intervenant :** JEANNOT Katy

**Titre :** nouvelles règles d'interprétation du CA-SFM

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique: Shionogi, Zambon

OUI  NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Pfizer, Zambon, Shionogi, MSD

OUI  NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Pfizer, Zambon, Shionogi, MSD

OUI  NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique Pfizer

OUI  NON

# Modifications des recommandations Françaises (CA-SFM)

2019

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Pipéracilline <sup>1</sup>	16	16
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>
Ticarcilline <sup>2/A</sup>	16	16
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>3</sup>	16 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulonique à spectre étendu (BLSE).		
Céfépime	8 <sup>1</sup>	8
Ceftazidime	8 <sup>2</sup>	8

***Pseudomonas spp.***

Absence d'antibiotiques catégorisés « I » sauf pour les souches présentant des CMI du méropème à 4 et 8 mg/L

# Profil de sensibilité d'une souche sauvage de *P. aeruginosa*

Antibiotiques	Antibiogramme 2019	
Pipéracilline/tazobactam	S	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans tazobactam, 4 g x 4).
Céfépime	S	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3). 2. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue.
Ceftazidime	S	4 g en perfusion continue.
Imipénème	S	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (1 g x 4).
Méropénème	S	
Ciprofloxacine	S	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2, voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
Amikacine	S	
Tobramycine	S	Concentrations critiques correspondant à une dose journalière unique d'aminoside administré à forte posologie.

*Souche sauvage: Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis*

# Modifications des recommandations Françaises (CA-SFM)

2019

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Pipéracilline <sup>1</sup>	16	16
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>
Ticarcilline <sup>3/A</sup>	16	16
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>3</sup>	16 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulonique à spectre étendu (BLSE).		
Céfépime	8 <sup>1</sup>	8
Ceftazidime	8 <sup>2</sup>	8

*Pseudomonas spp.*

2020

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Pipéracilline	0,001 46	16	
Pipéracilline-tazobactam <sup>1</sup>	0,001 <sup>1</sup> 46	16 <sup>1</sup>	
Ticarcilline <sup>A</sup>	0,001 46	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 <sup>2</sup> 46	16 <sup>2</sup>	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulonique à spectre étendu (BLSE).			
Céfépime	0,001 8 <sup>1</sup>	8	
Ceftazidime	0,001 8 <sup>2</sup>	8	

ZIT

2021

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pipéracilline	0,001	16		30	50	18	18-19
Pipéracilline-tazobactam <sup>1</sup>	0,001 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		30-6	50	18	18-19
Ticarcilline <sup>A</sup>	0,001	16		75	50	18	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		75-10	50	18	

2022



**S: Sensible** à posologie standard

**I: Sensible** à forte exposition (*susceptible increased exposure*)

**R: Résistant**

# Evolution du I d'intermédiaire à forte exposition

## Ancien I

Données insuffisantes

Incertitude de mesure

Efficace si concentration de l'antibiotique au site de l'infection

Efficace si augmentation de la posologie

## Nouveau I de l'EUCAST (à partir de 2020 CA-SFM)

Données insuffisante, aucune catégorisation ni valeur

Zone d'incertitude technique (ZIT), pas de catégorisation avant la lever de l'incertitude par le laboratoire

**Efficace si concentration de l'antibiotique au site de l'infection**

**Efficace si augmentation de la posologie**

# Profil de sensibilité d'une souche sauvage de *P. aeruginosa*

Antibiotiques	Rendu clinicien 2019	Rendu clinicien 2020-2021
Pipéracilline/tazobactam	S	I
Céfépime	S	I
Ceftazidime	S	I
Imipénème	S	I
<b>Méropénème</b>	<b>S</b>	<b>S</b> 
Ciprofloxacine	S	I
Amikacine	S	S
Tobramycine	S	S

*Souche sauvage: Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis*

- \* **I** nouvelle catégorisation (à partir de 2020) : Sensible à forte exposition OU **I** ancienne catégorisation = confusion ++
- \* **M**éconnaissance et incompréhension des nouvelles catégorisations cliniques
- \* **T**able des posologies pas toujours adaptée aux posologies et au mode d'administration utilisés en France

# Impact de la catégorisation sensible à forte exposition chez *P. aeruginosa*

- ✳ Etude rétrospective
- ✳ Hôpital Universitaire de Lausanne, Suisse (1 000 lits)
- ✳ Prélèvements cliniques positifs à *P. aeruginosa* (août 2019-juillet 2020)
- ✳ Souches sensibles ceftazidime, céfépime et/ou pipéracilline/tazobactam et méropénème

	<u>2019 (n=148)</u>	<u>2020 (n=116)</u>
<b>Type of antibiotic prescribed after susceptibility testing</b>		
Cefepime	19 (12.8)	11 (9.5)
Ceftazidime	8 (5.4)	7 (6.0)
Ciprofloxacin	30 (20.3)	19 (16.4)
Imipenem	1 (0.7)	1 (0.9)
Levofloxacin	4 (2.7)	1 (0.9)
Meropenem	5 (3.4)	35 (30.2)
Piperacillin-tazobactam	77 (52.0)	41 (35.3)
Other	4 (2.7)	1 (0.9)
<b>IDs consultation after susceptibility testing</b>		
None	88 (59.5)	43 (37.1)
Supervision of first target therapy	33 (22.3)	54 (46.5)
Follow-up IDs advice	60 (40.5)	73 (62.9)
<b>Correct targeted antibiotic dosing</b>		
Correct targeted antibiotic dosing	76 (55.5)	72 (88.9)
Dosing adjustment of targeted antibiotic after ID advice	41 (28.7)	55 (67.9)

# Profil de sensibilité d'une souche sauvage de *P. aeruginosa*

Antibiotiques	Rendu 2019	Rendu 2020-2021	Rendu 2022
Pipéracilline/tazobactam	S	I	SFP* (F)
Céfépime	S	I	SFP (F)
Ceftazidime	S	I	SFP (F)
Imipénème	S	I	SFP (F)
Méropénème	S	S	S
Ciprofloxacine	S	I	S
Amikacine	S	S	S
Tobramycine	S	S	S

\*Sensible à **Forte Posologie**

**S**: **Sensible** à posologie standard

**SFP**: **Sensible** à Forte Posologie

**R**: **Résistant**

# Tableau des posologies

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas</i> spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : $\geq 12$ g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
Ceftazidime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : $\geq 4$ g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

★ Groupe de travail  
**SFILF, SFPT et  
CA-SFM**

★ Concentration **minimale** requise pour que la catégorisation clinique soit **valide**

# Impact sur les associations $\beta$ -lactamines/ inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

Antibiotiques	CC (mg/L)	Rendu 2020	Rendu 2022
Pipéracilline/tazobactam		I	SFP
Céfépime		I	SFP
Ceftazidime	0,001-8	I 	SFP
Ceftazidime/avibactam	8-8	S	S
Ceftolozane/tazobactam	4-4	S 	S

★ Risque d'utilisation abusive des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase

(2g X 3)

(2g + 0.5g X 3)

**CC, Concentrations critiques**

**Souche sauvage:** Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis

# Impact sur les inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

Antibiotiques	CC (mg/L)	Rendu 2020	Rendu 2022
Pipéracilline/tazobactam		I	SFP
Céfépime		I	SFP
Ceftazidime		I	SFP
Ceftazidime/avibactam		S	S
Ceftolozane/tazobactam		S	S
Imipénème	0,001-4	I	SFP
Imipénème/relebactam	2-2	S	S
Méropénème		S	S
Méropénème/vaborbactam		S	S

★ Risque d'utilisation abusive des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase

(1g X 4)

(0,5g + 0,25g X 4)

**Souche sauvage:** Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis

# Impact sur les inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

## Risque d'utilisation abusive des inhibiteurs de $\beta$ -lactamase



Afin de limiter l'usage abusif du mérépénème, il est proposé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat du mérépénème (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) si une ou plusieurs autres  $\beta$ -lactamines de spectre plus étroit (ticarcilline et piperacilline  $\pm$  inhibiteurs, ceftazidime, céfépime, aztréonam) sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».

Il est également recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) de l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible à forte posologie » à l'imipénème, ou l'association mérépénème-vaborbactam si la souche est sensible au mérépénème.

CA-SFM 2022



# Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*

Study	Year	# Hospitals	Strains			% ESBLs		% Carbapenemases	
			Number	Origin	Selection	In collection	France estimate	In collection	France estimate
GESPA	1999-2004	6	120	Bacteremias	non redundant	0	< 1%	0	< 1%
ONERBA	2007	85	140	Diagnostic samples non CF	non redundant CAZ <sup>R</sup> (>32mg/L)	7.9%	1%	2.9%	0.4%
GESPAR	2010	26	109	ICU	non redundant IPM <sup>VR</sup> (>4mg/L)	3.7%	0.7%	6.4%	1.2%
GERPA	2015	36	420	Diagnostic samples non CF	non redundant CAZ <sup>R</sup> (8mg/L) +/- IPM <sup>VR</sup> (>4mg/L)	2.9%	0.55%	3.1%	0.86%

**2020:**  $n = 47\ 958$  souches

- CAZ<sup>R</sup> = 18.2%

- IMP<sup>R</sup> = 19.0%

- MER<sup>R</sup> = 17.3%



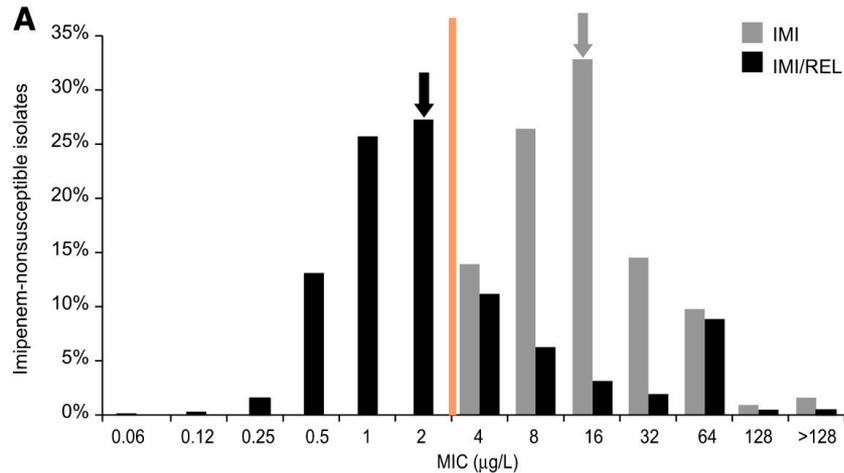
★ >85% des souches résistantes aux carbapénèmes par altération de la porine OprD

Mission SPARES, rapport 2022

# Imipénème/cilastatine/relebactam

- ★ **Relebactam**: inhibiteur pipéridine analogue diazabicyclooctane (DBO)
  - Non  $\beta$ -lactamine
  - Absence d'activité antibactérienne
  - Inhibiteur des  **$\beta$ -lactamases de classes A et C**
  - Absence d'activité contre les MBLs (IMP, VIM, NDM,...)

$n = 4\ 650$  souches



# Méropénème/vaborbactam

- ★ Vaborbactam: dérivé de l'acide boronique
  - Non  $\beta$ -lactamine
  - Absence d'activité antibactérienne
  - Inhibiteur des  **$\beta$ -lactamases de classes A et C des Enterobacterales**
  - Absence d'activité contre les MBLs (IMP, VIM, NDM,...) et les oxacillinases

Antimicrobial agent	PHP			VAP						
	MIC (mg/liter)		N	CLSI (%) <sup>a</sup>		MIC (mg/liter)		N	CLSI (%) <sup>a</sup>	
	50%	90%		S	R	50%	90%		S	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			3,193					545		
Meropenem-vaborbactam <sup>f</sup>	0.5	16		89.5	10.5	0.5	16		88.8	11.2
Meropenem	0.5	16		76.4	16.9	0.5	16		73.8	10.3
MDR <sup>f</sup> <i>P. aeruginosa</i>			697					124		
Meropenem-vaborbactam <sup>f</sup>	8	32		59.0	41.0	8	32		59.7	40.3
Meropenem	8	32		22.1	63.1	8	32		21.0	38.7
XDR <sup>g</sup> <i>P. aeruginosa</i>			440					70		
Meropenem-vaborbactam <sup>f</sup>	16	32		48.6	51.4	16	32		47.1	52.9
Meropenem	16	32		10.0	76.6	16	32		10.0	72.9

# Altération de la porine OprD

Antibiotiques	CMI	S	R	Rendu 2020	Rendu 2022	
Pipéracilline/tazobactam		0,001	16	I	SFP	
Céfépime		0,001	8	I	SFP	
Ceftazidime		0,001	8	I	SFP	
Ceftazidime/avibactam		8	8	S	S	
Ceftolozane/tazobactam		4	4	S	S	
Imipénème	8	0,001	4	R	R	(1g X 4)
Imipénème/relebactam	1/4	2	2	S	S	(0,5g + 0,25g X 4)
Méropénème	4	2	8	I	SFP	(2g X 3)
Méropénème/vaborbactam	4/4	8	8	S	S	(2g + 2g X 3)

# Impact selon le site infectieux

## Enterobacterales

Antibiotiques	Situation clinique	CC (mg/L)	Rendu
Amoxicilline + acide clavulanique	Cystite	32-32	S
Amoxicilline + acide clavulanique	-	8-8	R
Céfotaxime	Méningite	1-2	R
Céfotaxime	-	1-1	(I) SFP
Méropénème	Méningite	2-2	R
Méropénème	-	2-8	(I) SFP

CC, concentration critique

## *P. aeruginosa*

Antibiotiques	Situation clinique	CC (mg/L)	Rendu
Ceftolozane /tazobactam	Pneumonie	4-4	S*
Ceftolozane /tazobactam	Urine/ abdominale	4-4	S
Méropénème	Méningite	2-2	R
Méropénème	-	2-8	(I) SFP

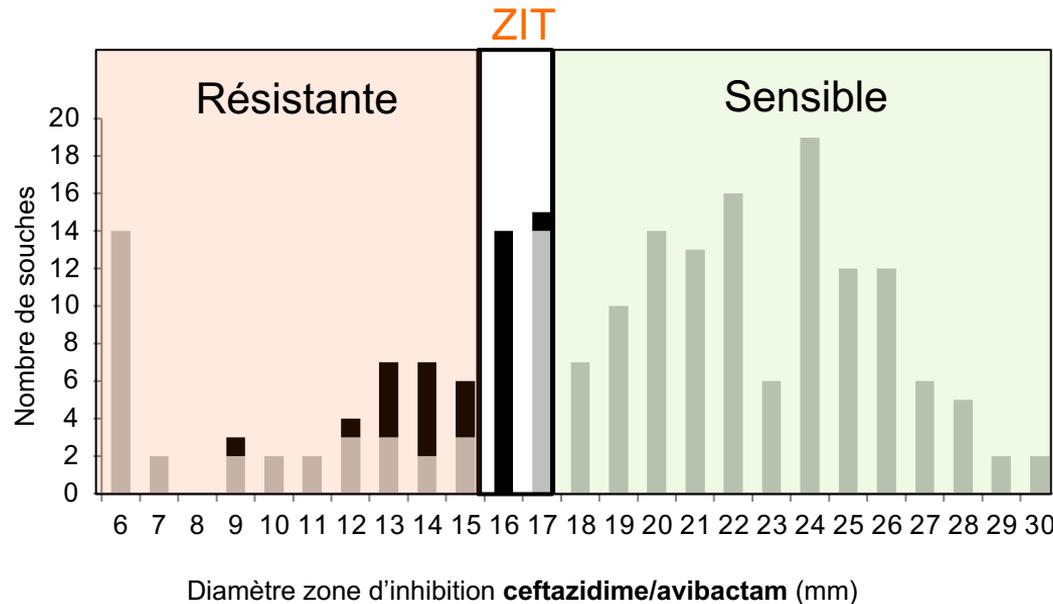
S : 1g + 0.5g x 3

S\*: 2g + 1g x 3

# Zone d'incertitude technique (ZIT)



Ne correspond pas à une incertitude de mesure  
Risque d'erreur de catégorisation (ME, VME)



# Zone d'incertitude technique (ZIT)

## *P. aeruginosa*

Antibiotiques	CC (mg/L)	CC (mm)	ZIT	Rendu
Pipéracilline/tazobactam	0,001-16	50-18	<b>18-19 mm</b>	« CMI si nécessaire* »
Ceftazidime/avibactam	8-8	17-17	<b>16-17 mm</b>	« CMI si nécessaire* »
Colistine	2-2	-	<b>4 mg/L</b>	« Non catégorisable* »

*\*Contacter le laboratoire pour d'éventuels tests complémentaires*



## Discussion clinico-biologique

# Take home message

- ✳ **Banir le terme Intermédiaire** et le I des comptes-rendus, utiliser le terme **Sensible à Forte Posologie (SFP)**
- ✳ **Vigilance sur la version du CA-SFM** utilisée par votre laboratoire
- ✳ **Attention à l'interprétation des antibiogrammes de *P. aeruginosa***
- ✳ **Alerte sur l'interprétation des associations  $\beta$ -lactamines /inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases**
- ✳ **Lecture des commentaires** des antibiogrammes
- ✳ **Dialogue et formation +++**

# Mise en place des nouvelles recommandations

## Objectifs de ce diaporama

- ★ Ce diaporama est une boîte à outils destiné aux biologistes pour faciliter l'implémentation des changements de catégorisations du CASFM depuis 2020 dans leur laboratoire en lien avec les prescripteurs
- ★ Ce diaporama comporte sous chaque diapositive dans la case « notes » une proposition de texte associé à la présentation pour faciliter l'appropriation par tous des termes utilisés
- ★ Ce diaporama peut être adapté selon l'établissement, les prescripteurs, l'épidémiologie...



Société Française  
de Microbiologie  
CA-SFM

SPARES



CIPAS  
Nouvelle-Aquitaine

REPIAS  
SPARES

Santé  
publique  
France

# Remerciements

## Membres du CA-SFM

- Vincent Cattoir
- Frédéric Schramm
  
- Marlène Amara
- Guillaume Aubin
- François Caron
- Laurent Dortet
- Sylvain Goutelle
- Raphaël Lepeule
- Gérard Lina
- Hélène Marchandin
- Audrey Mérens
- Marie-Cécile Ploy
- Emmanuelle Varon

