

Session en partenariat CA-SFM: **les points sur les « I »**

« I » Comme intermédiaire ?

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Plateau Technique de Microbiologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Aucun lien d'intérêts pour cette présentation

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

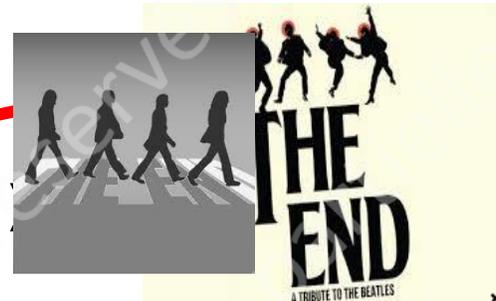
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction:
2019, l'année du changement

« I »

~~comme « intermédiaire »~~



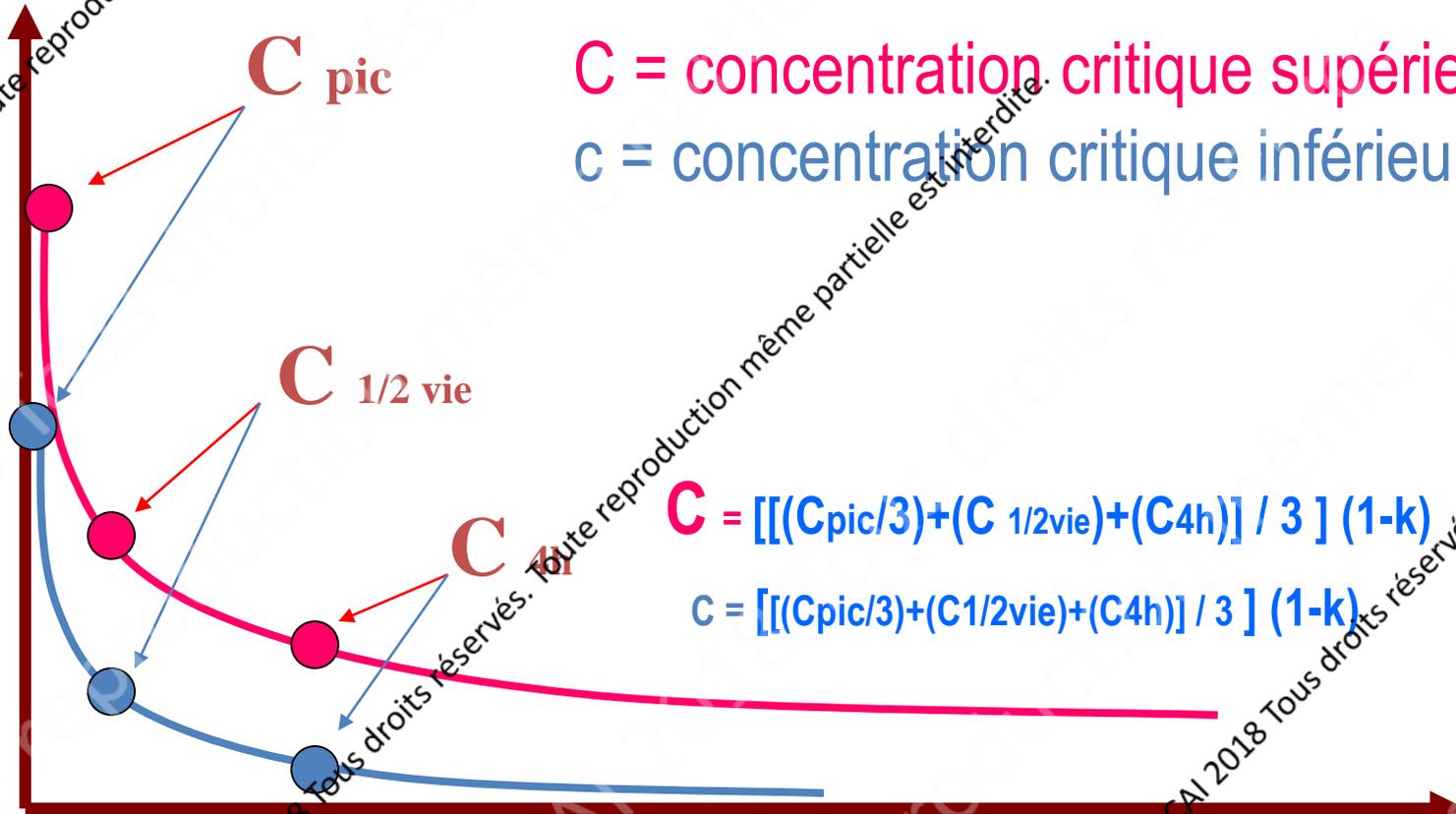
« I » comme

« Increased exposure »



Comment établissait-on les breakpoints cliniques au 2^{ème} millénaire ?

Concentrations



C = concentration critique supérieure
 c = concentration critique inférieure

$$C = \left[\frac{(C_{pic}/3) + (C_{1/2\text{vie}}) + (C_{4h})}{3} \right] (1-k)$$

$$C = \left[\frac{(C_{pic}/3) + (C_{1/2\text{vie}}) + (C_{4h})}{3} \right] (1-k)$$

Temps

Comment établit-on les breakpoints cliniques au 3^{ème} millénaire?

- Bactériologie: la relation antibiotique/bactérie
E-coffs: *breakpoints épidémiologiques*
- PK/PD +++: l'optimisation démontrée:
breakpoints PK/PD
- Clinique: confirmation / remise en cause



Breakpoints cliniques

La « logique PK/PD »

Infections expérimentales animales

- plusieurs posologies
- plusieurs fractionnements des doses
- plusieurs voies d'administration
- plusieurs genres bactériens
- plusieurs niveaux de CMI



- paramètre – clef ($T > CMI$; ASC/CMI)
- sa valeur seuil minimale (pré-requis)
- breakpoint

.... et chez l'Homme

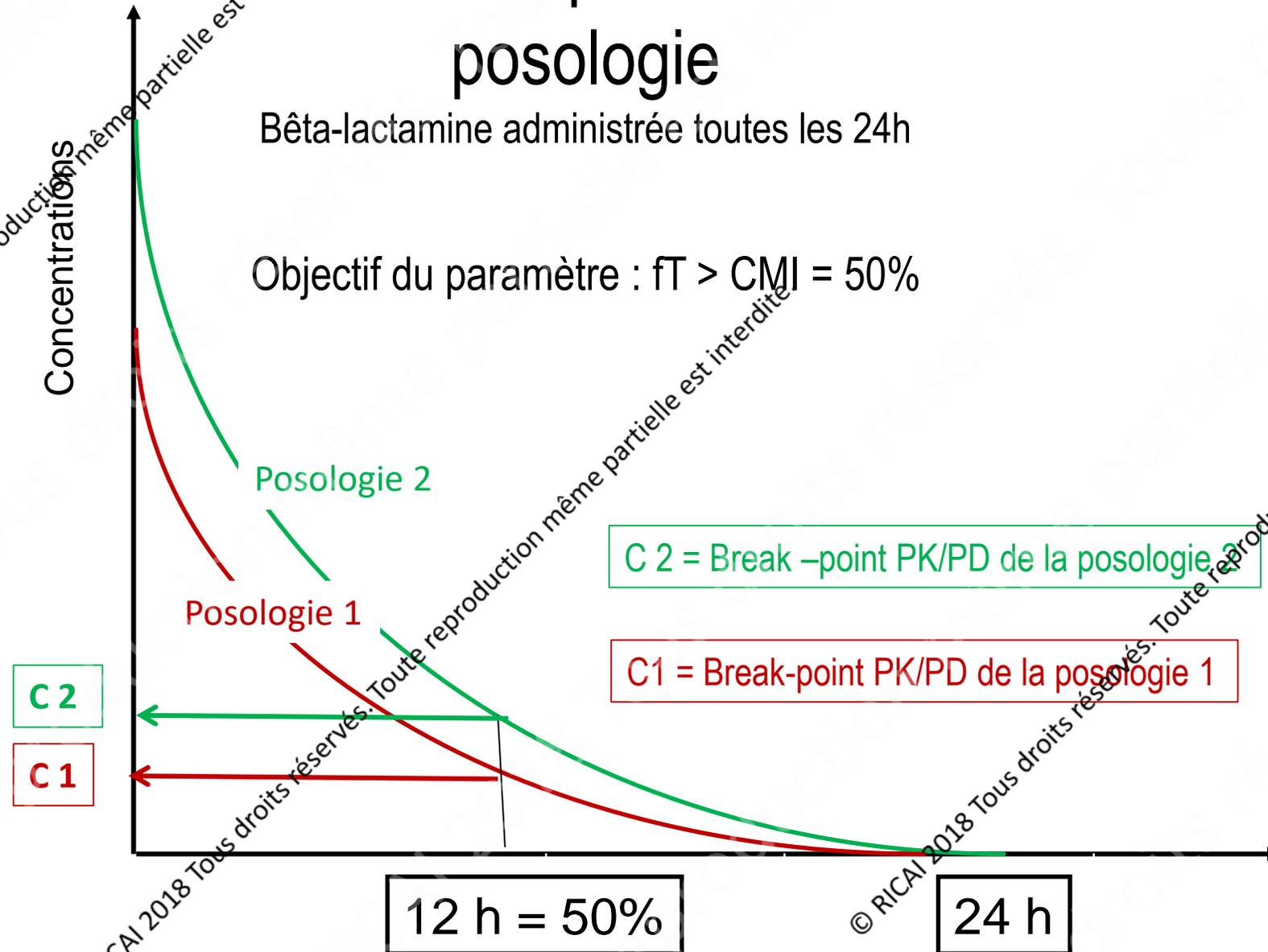
- Pharmacocinétique (n= petit):
 - x posologies
 - x voies d'administrations
- fourchette des CMI testées

- Monte Carlo (n= grand)
- Probability of Target Attainment (PTA)
- Choix des posologies et des breakpoints afférents

Concentrations critiques en fonction de la posologie

Bêta-lactamine administrée toutes les 24h

Objectif du paramètre : $fT > CMI = 50\%$

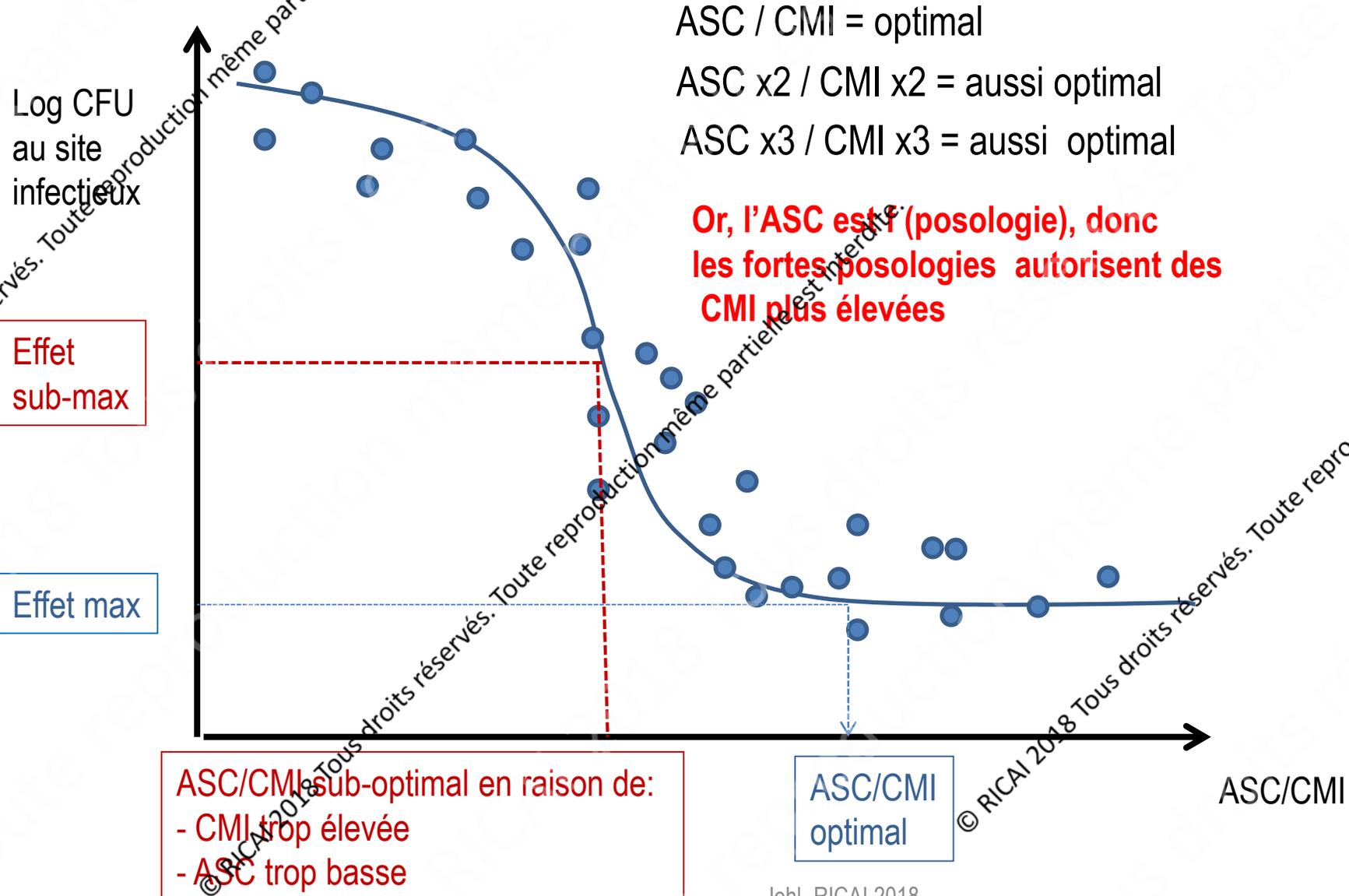


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Concentrations critiques en fonction de la posologie



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

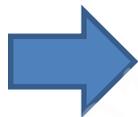
Les concentrations critiques PK/PD

- Ne sont pas spécifiques d'espèces
- **Sont fonction de la posologie**



- **Redéfinition de la catégorie « I »**

I INTERMEDIATE



S INCREASED EXPOSURE

Quelle est la pertinence, la fiabilité de ces breakpoints ?

La « PTA » (Probability of Target Attainment)

C'est la probabilité, pour une CMI donnée, à une posologie donnée, d'atteindre la valeur pré-requise d'efficacité pour le paramètre clef de l'antibiotique en question (par exemple $T > CMI = 40\%$).

On exige de cette probabilité **qu'elle soit de 90-100 %**

Pour un couple antibiotique / bactérie donné,
**le breakpoint PK/PD est la plus forte CMI
pour laquelle cette PTA est 90-100 % .**

Pour les molécules récentes, il y a souvent une marge supplémentaire de 2-3 dilutions .

SIMULATION DE MONTE-CARLO:

exemple du ceftobiprole : pré-requis: $T > CMI = 60\%$

500 mg / 8h
n patients

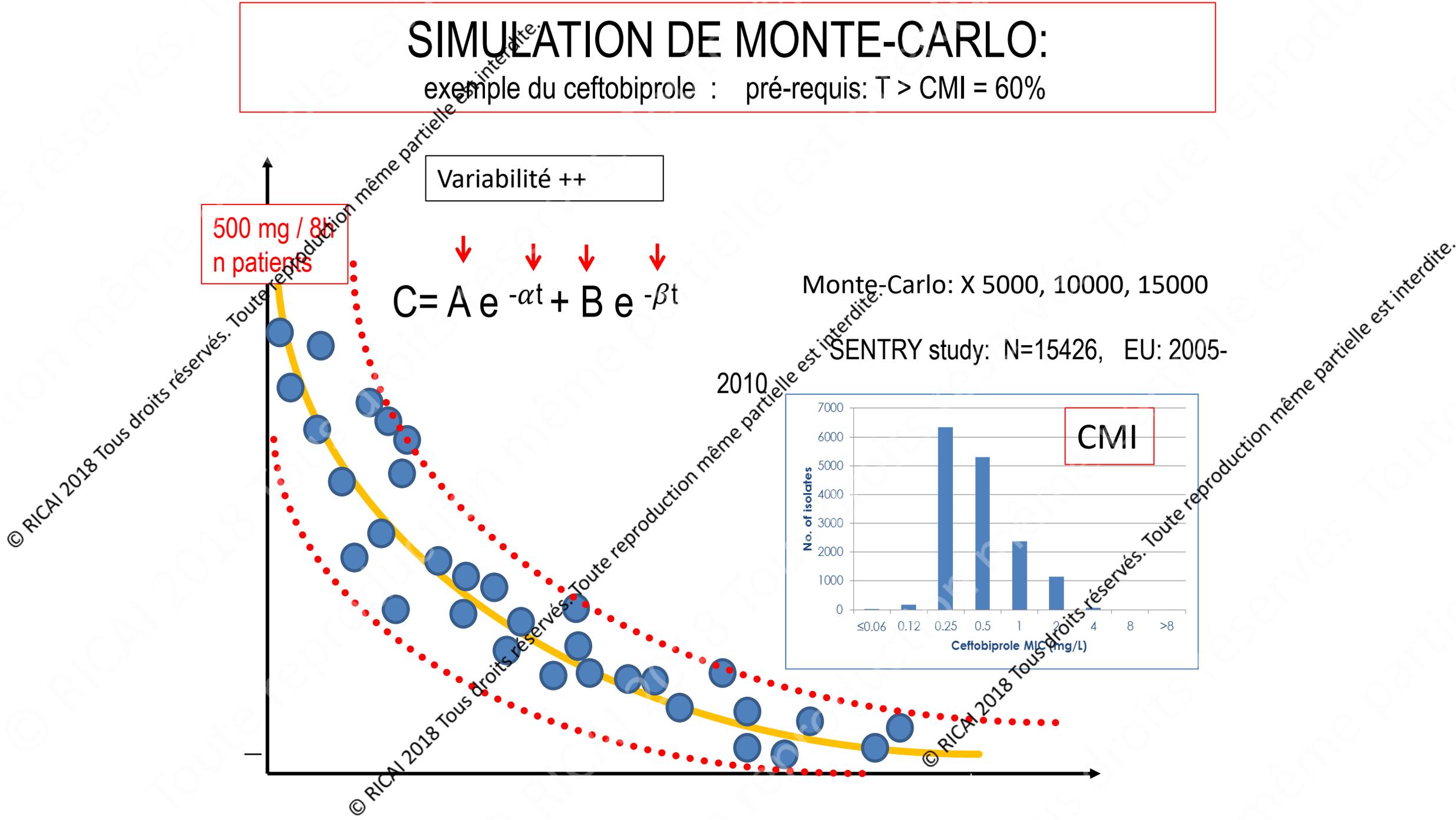
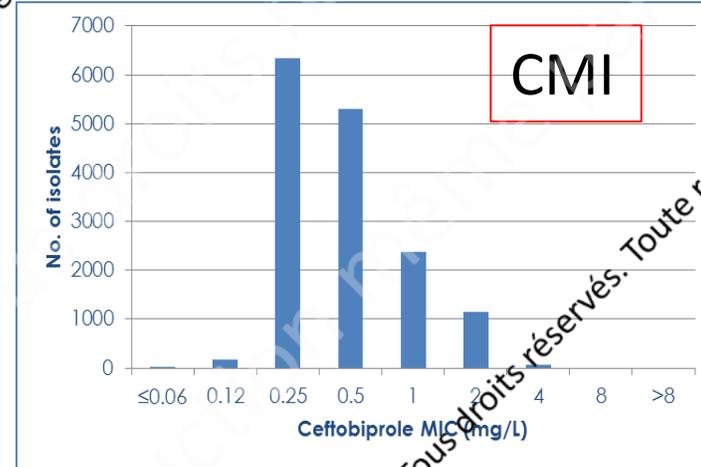
Variabilité ++

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Monte-Carlo: X 5000, 10000, 15000

SENTRY study: N=15426, EU: 2005-

2010



Pourcentage de patients atteignant une valeur donnée de $fT > CMI$ pour différentes CMI = PTA pour ces différentes CMI

$fT > MIC$ %	% of patients at MIC (mg/liter):						
	0.5	1	2	4	8	16	32
30	100	100	100	100	96.7	17.7	1.10
40	100	100	100	99.5	90.1	8.24	0.824
50	100	100	100	98.9	75.0	5.22	0.824
60	100	100	99.5	96.7	63.5	4.67	0.824
70	100	99.7	98.9	92.0	50.8	4.12	0.824
80	100	99.5	98.1	90.0	33.8	2.47	0.824
90	99.7	99.2	96.4	75.0	26.6	2.20	0.549
100	99.5	98.4	93.7	61.5	18.4	2.20	0.549

Breakpoints

- entérobactéries: 0,25

- S. aureus: 2

La « PTA » (Probability of Target Attainment)

C'est la probabilité, pour une CMI donnée, à une dose donnée, d'atteindre la valeur pré-requis pour le paramètre clef de l'antibiotique en question (par exemple $T > CMI = 40\%$).

On exige de cette probabilité qu'elle soit de 90-100 %

Pour un couple CMI/bactérie donné,

**la PK/PD est la plus forte CMI
pour laquelle cette PTA est 90-100 % .**

Pour les molécules récentes, il y a souvent une marge supplémentaire de 2-3 dilutions .

Les PTA sont évaluées individuellement dans les situations les plus fréquemment rencontrées

- Tous les degrés d'Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Pneumopathies
- Pneumopathies sous VMA
- Mucoviscidose
- Toutes les tranches d'âge (selon AMM)
- LBA
-

Concentrations critiques cliniques en fonction de la posologie:

	Concentrations critiques	Diamètres critiques correspondants	Posologies correspondantes
Céfepime Entérobactéries	1	21	2g x 2
	4	17	2g x 3

Diamètre Céfépime 19 mm; ou CMI = 2mg/l



Amoxicilline	
Céfotaxime	
Céfépime	S si 2g x 3
	R si 2g x 2

Susceptible, standard dosing regimen (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 and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Resistant (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 and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Susceptible, increased exposure (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 and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

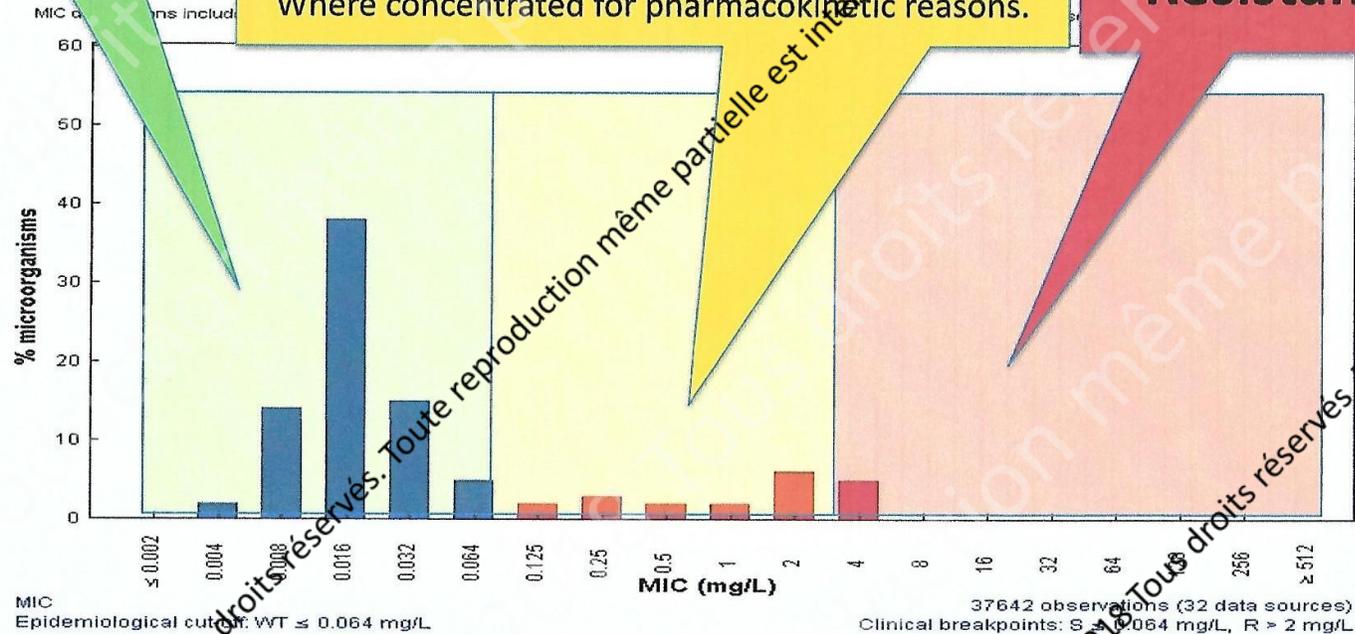
SIR - current definitions

Susceptible

Intermediate

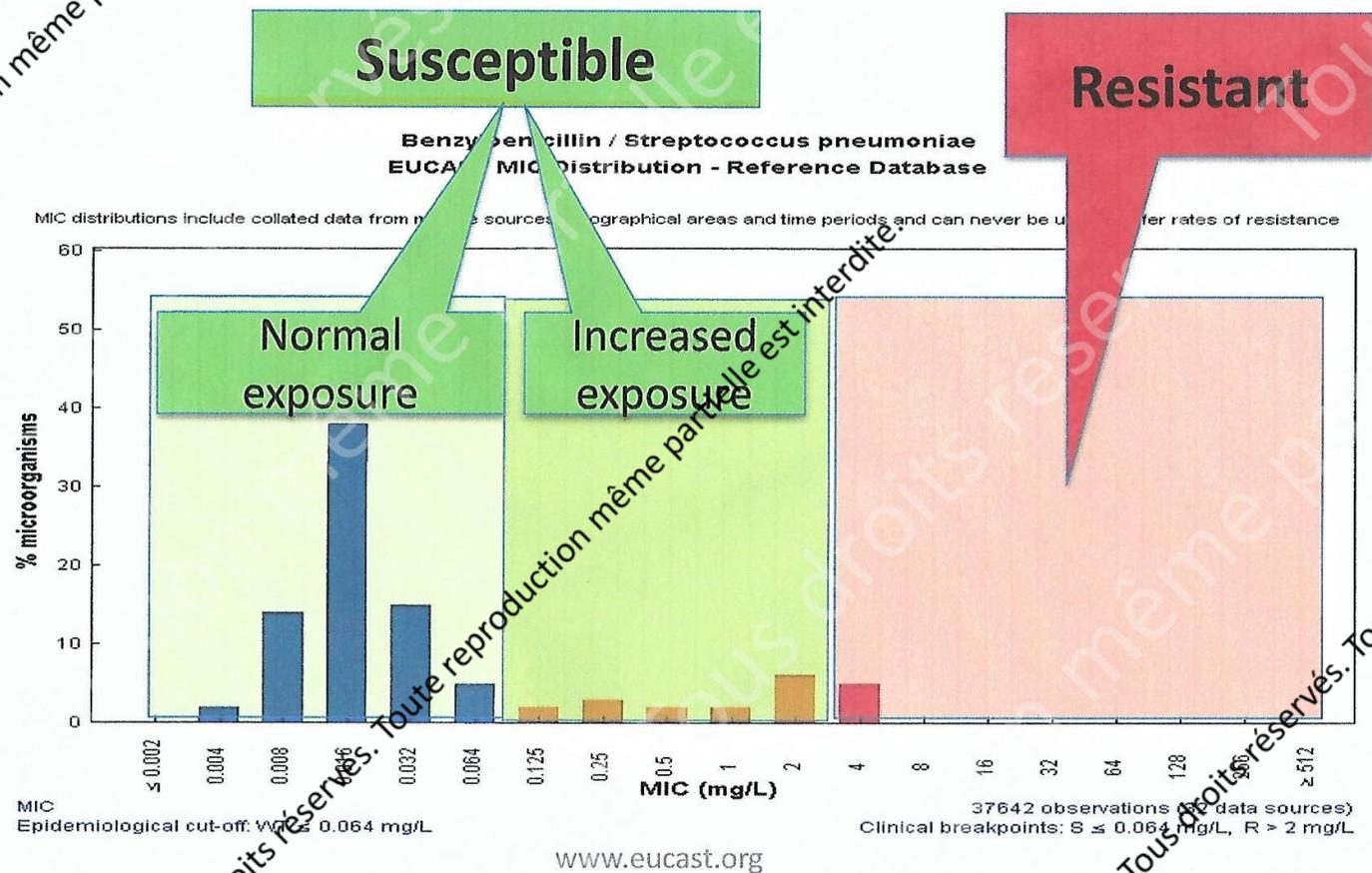
Uncertain effect.
Buffer zone for technical variation.
For a high dose.
Where concentrated for pharmacokinetic reasons.

Resistant



www.eucast.org

SIR - new definitions 2019

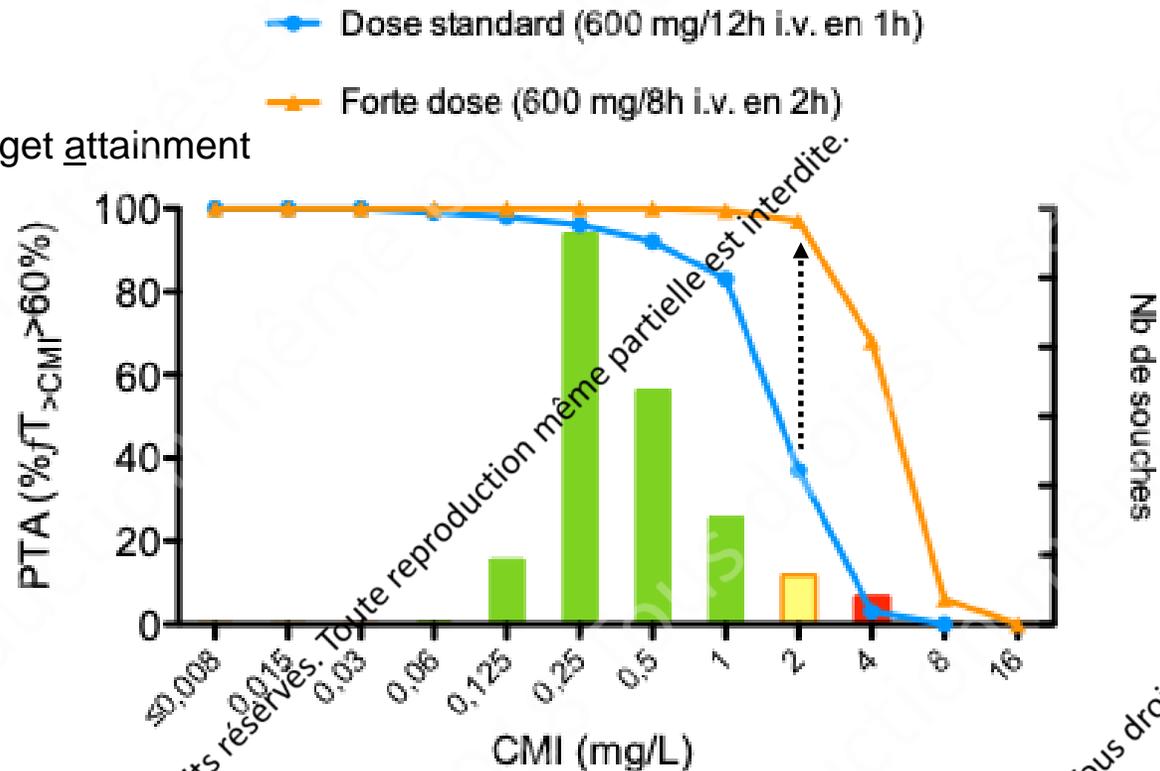


S forte exposition → forte dose

Diapo: Merci à F Schramm

Staphylococcus aureus et ceftaroline

PTA
probability of target attainment



- Souches "S" = sensibles dose standard (CMI ≤ 1 mg/L)
- Souches "I" = sensibles forte exposition (CMI ≤ 2 mg/L)
- Souches "R" = résistantes (CMI > 2 mg/L)

« I » comme « *I faudra pourtant y passer* »

Mais à quelles conditions ?

- A l'échelle générale: COMMUNIQUER

- Expliquer, Informer, Former (initiale et continue), Réunir .
- Evaluer l'impact de ces changements (cliniciens ET microbiologistes), l'acceptation.

- A l'échelle du terrain au quotidien

- solliciter des avis d'experts (?), avis spécialisés
- faire coller notre vision d'experts à la réalité du terrain
- **trouver le(s) format(s) les plus simples et les plus justes des rendus des résultats**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci pour votre attention

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.