

I comme impact thérapeutique des I

François Caron
Infectiologie

Liens d'intérêt : néant

© 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.

« I classique » = arme massive de dissuasion thérapeutique

- Définition CA-SFM \leq 2013 : « Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus in vitro ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique... »
- PubMed : aucune étude de pratique retrouvée
- Mants témoignages en France d'un **recours exceptionnel au choix** « I », y compris par les spécialistes :
 - multi-résistance
 - multi-allergies
 - seul traitement oral possible (e.g. cotrimoxazole & infection urinaire)

« I classique » = arme massive de dissuasion thérapeutique

- Témoignage du comité allemand de l'EUCAST :
 - 2014 : par exception aux règles communautaires, choix national d'une catégorisation des *E. coli* et *Klebsiella spp* sauvages systématiquement en amox I, ampi-sulb I et cefuroxime I afin d'inciter à de fortes posologies
 - 2016 : constat d'un switch massif pour piperac-tazo, car I dissuasif
 - 2017 : abandon du I recommandé afin d'accompagner la réforme (suggestion de H pour High dose ou SH ou S^H pour Susceptibility at High dose) dans la crainte que le I reste pour l'instant dissuasif)

Depuis 2014 : suppression de la catégorie I pour de nombreuses paires espèce courante/ATB courant

	CA-SFM 2013		CA-SFM 2014 - 2018	
	S ≤	R >	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i>				
amox	4	8	8	8
amox-clav	4/2	8/2	cystites autres	32 8
cipro	0,5	1	0,5	0,5
<i>Staphylococcus</i>				
lévoflo	1	2	1	1
<i>Enterococcus</i>				
vanco	4	8	4	4
teico	4	8	2	2
<i>S. pneumoniae</i>				
amox	0,5	2	pneumonie méningite autres	2 0,5 0,5

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

Depuis 2016 : cC PK/PD non reliées à l'espèce et « haute dose »

Des propositions semblant très logiques :

	cC PK/PD		Posologies	
	S ≤	R >	dose standard	forte dose
amoxicilline	2 /	8	0,5 g x 3 IV	2 g x 6 IV
céfotaxime	1 /	2	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV
ceftriaxone	1 /	2	1 g x 1 IV	2 g x 1 IV
ciprofloxacine	0,25 /	0,5	0,5 g x 2 PO ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 PO ou 0,4 g x 3 IV
gentamicine	2 /	4	5 mg/kg x 1 IV	7 mg/kg x 1 IV

Depuis 2016 : cC PK/PD non reliées à l'espèce et « haute dose »

D'autres moins :

	cC PK/PD		Posologies	
	S ≤	R >	dose standard	forte dose
pipéra-+/- tazo	4	8	4 g x 3 IV	4 g x 4 IV
ertapénème	1	2	1 g x 1 IV	NA
linézolide	2	4	0,6 g x 2 PO ou IV	NA
fosfomycine	EPI	EPI	4 g x 3 IV	8 g x 3 IV
métronidazole	EPI	EPI	400 mg x 3 PO ou IV	500 mg x 3 PO ou IV

EPI : élément de preuve insuffisant

NA : non applicable

NEW EUCAST definition :

- discussed from 2015
- valid from 1st January 2019

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.

« Sensible à forte exposition = haute probabilité de succès par augmentation des posologies ou forte concentration locale »

Quel est donc le niveau de preuve ?

- Très peu d'AMM explicites :
 - . AMM octroyées pour « infection à souche sensible »
 - . Quid de la sensibilité d'alors (variable selon le pays) ?
 - . Quid de l'intégration éventuelle de souches I dans ces dossiers ?
- Dans PubMed des souris mais peu d'hommes :
 - . Beaucoup de modélisations « PK/PD » et de données animales
 - . Très peu de séries cliniques focalisant sur les I
- Quelques situations cliniques bien validées
- D'autres données incitant à la prudence

« Nouveau I » & « fortes concentrations locales » : en pratique, avant tout les urines et donc les entérobactéries

Antibiotiques conservant en 2018 une catégorie I chez les entérobactéries :

	S ≤	R >
pipéra +/- tazo	8	16
ticar +/- clav	8	16
CTX / CRO	1	2
céfoxitine	8	16
CAZ / aztréonam	1	4
cipro	0,25	0,5
lévoflo	0,5	1
amika	8	16
genta / tobra	2	4
TMP +/- SMX	2	4

- **Cible unique = IU systémiques, où ce n'est pas la concentration urinaire qui importe : ATB non concernés par le « I » à cet égard**
- Cible préférentielle = IU systémiques, où ce n'est pas la concentration urinaire qui importe : ATB peu concernés
- **Cible = cystites, ATB concerné**

TMP pour cystites simples :

- **échec sur souches R** (malgré taux urinaires > 100 mg/L)
- **manque de données sur souches I**

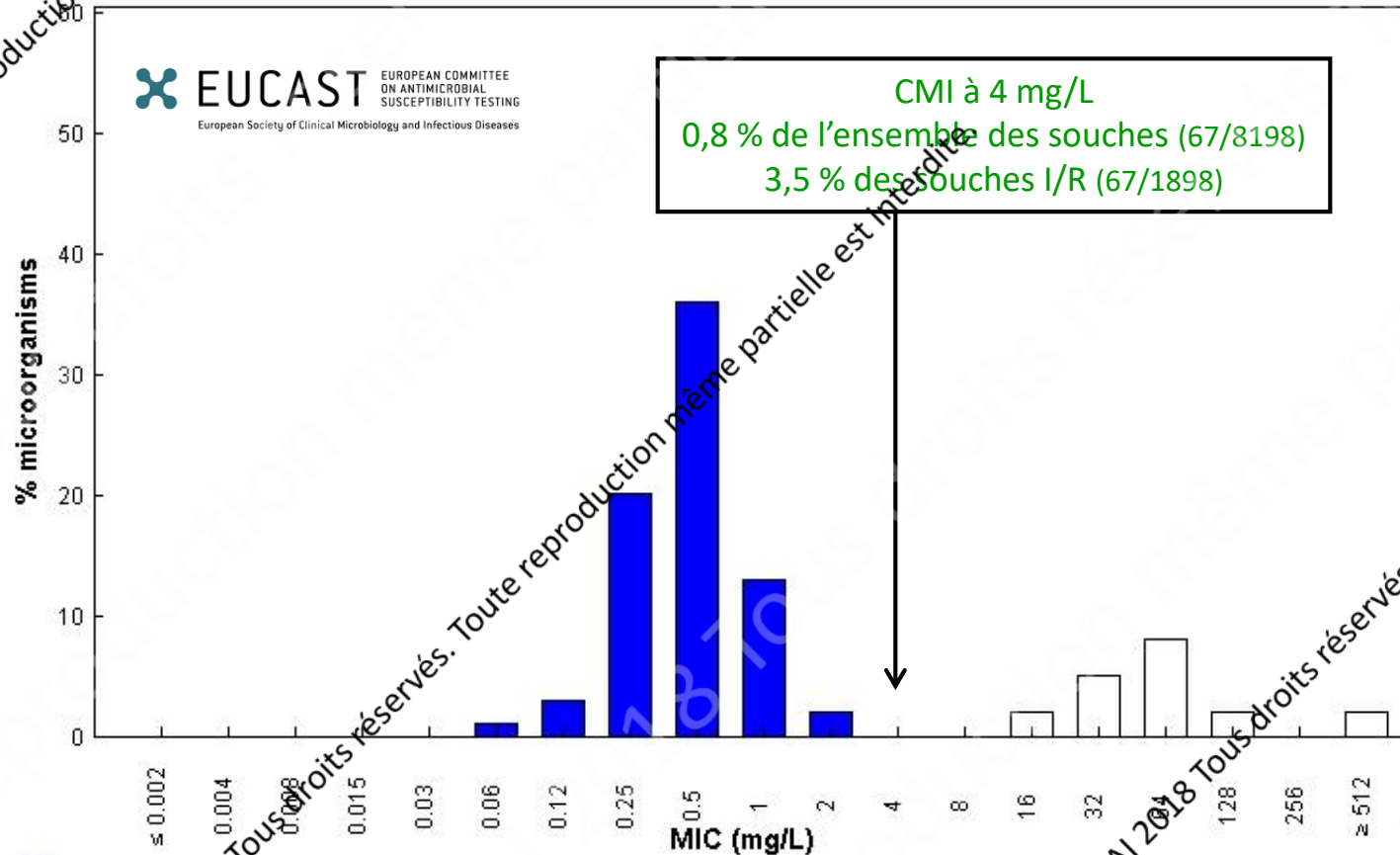
- triméthoprim 200mg bid pendant 3 jours pour cystites simples
- analyse de l'évolution selon la sensibilité
 - résistance définie par CMI > 2 mg/L (*versus* > 4 mg/L pour EUCAST₂₀₁₈)
 - donc potentiellement des I₂₀₁₈ dans le bras R, mais non détaillé dans l'étude

	Souches TMP-S n = 273 (86%)	Souches TMP-R n = 44 (14%)	
Résolution des symptômes (médiane)	4 jours	7 jours	$p = 0,0002$
Re-consultation dans les 7 jours	6%	39%	$p < 0,0001$
Re-traitement dans les 7 jours	4%	36%	$p < 0,0001$
Bactériuria à 1 mois	20%	42%	$p = 0,04$

Rareté des souches de *E.coli* TMP « I »

Trimethoprim / Escherichia coli International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-02

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



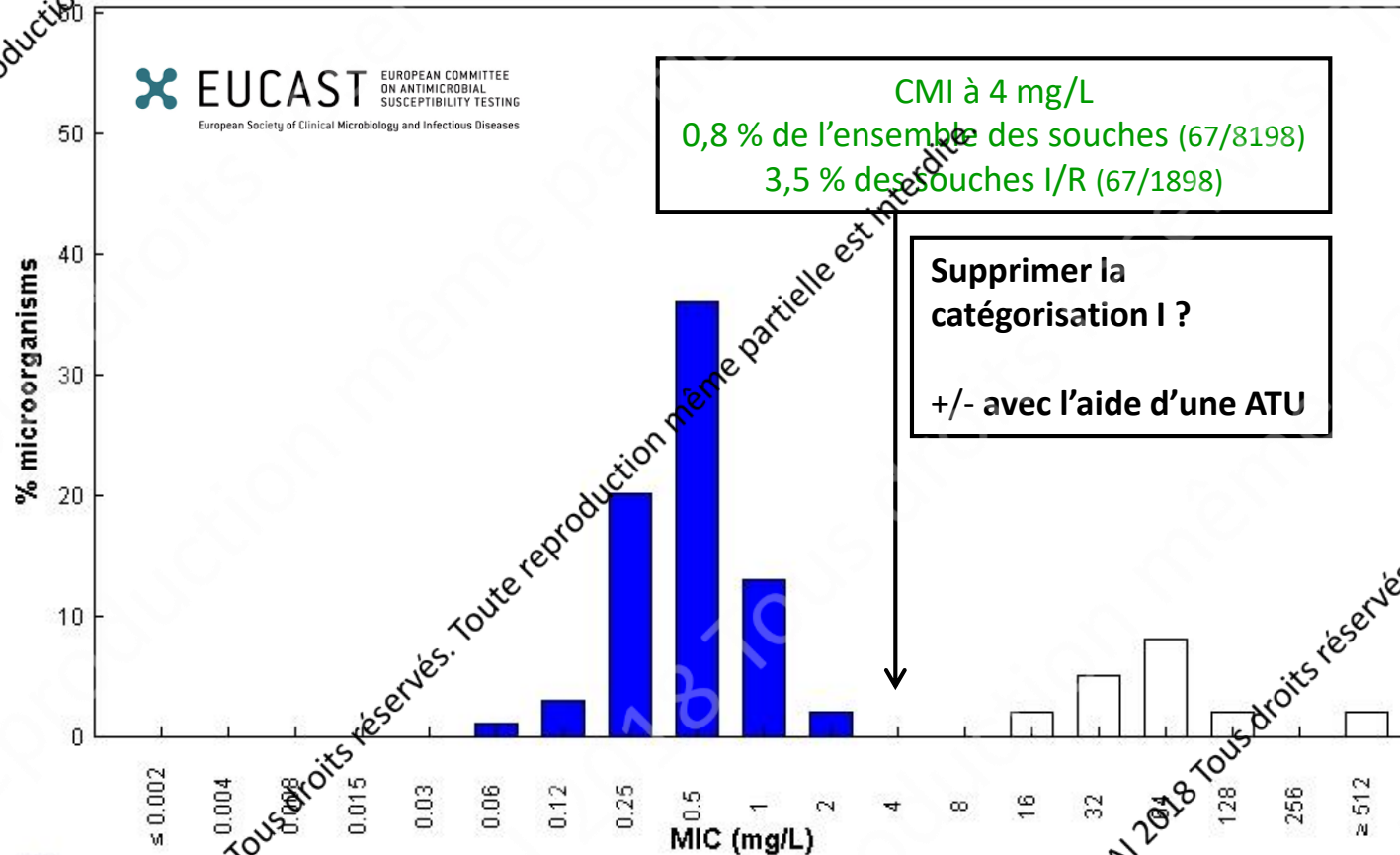
MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 2 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

8198 observations (19 data sources)

Rareté des souches de *E.coli* TMP « I »

Trimethoprim / *Escherichia coli* International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-02

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 (ECOFF): 2 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

8198 observations (19 data sources)

Lévoflo « semi high-dose » (750 mg/j 7 j) pour pyélonéphrite ou IU compliquée à souches S, I ou R

Rappel EUCAST²⁰¹⁸ :
S ≤ 0.5 R > 1

- Reprise rétrospective du bras lévoflo de l'étude doripénème
- 370 cas dont 83 % de PNA
- Etude de l'éradication précoce (5 à 9 j post traitement) selon la CMI :
 - Excellente jusqu'à CMI = 0,06 mg/L
 - Ensuite décroissante avec 1 seul cas à CMI = 1 mg/L (I)
 - Compromise si ≥ 4 mg/L

Table 2 Microbiological eradication and clinical cure following levofloxacin treatment stratified by MIC (Enterobacteriaceae isolates, ME population)

Baseline levofloxacin MIC, µg/mL	Microbiological eradication, n/N (%)	Clinical cure, n/N (%)
≤0.015	9/10 (90.0)	10/10 (100)
0.03	120/126 (95.2)	124/126 (98.4)
0.06	38/40 (95.0)	37/40 (92.5)
0.125	9/11 (81.8)	10/11 (90.9)
0.25	6/8 (75.0)	8/8 (100)
0.5	14/17 (82.4)	17/17 (100)
1	5/6 (83.3)	6/6 (100)
2	1/1 (100)	0/1 (0) ^a
4	3/9 (33.3)	9/9 (100)
8	11/17 (64.7)	15/17 (88.2)
16	20/44 (45.5)	36/44 (81.8)
32	4/13 (30.8)	11/13 (84.6)
64	1/6 (16.7)	4/6 (66.7)
128	0/1 (0)	0/1 (0)

« Results from this study do not support levofloxacin therapy for complicated UTI caused by organisms with levofloxacin MIC ≥ 4 mg/L » (NB : 24 % des insus traités de façon inappropriée !)

« Nouveau I » & « fortes doses » : validé pour péni G ou A & endocardite à streptocoque

EUCAST₂₀₁₈ streptocoques & péni G : S ≤ 0.25 - R > 2

Table 16 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and *Streptococcus bovis* group^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 4-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4	I I I	B B B	6,8, 135– 139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/L)^k						
Standard treatment						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4 2	I I I I	B B B B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE

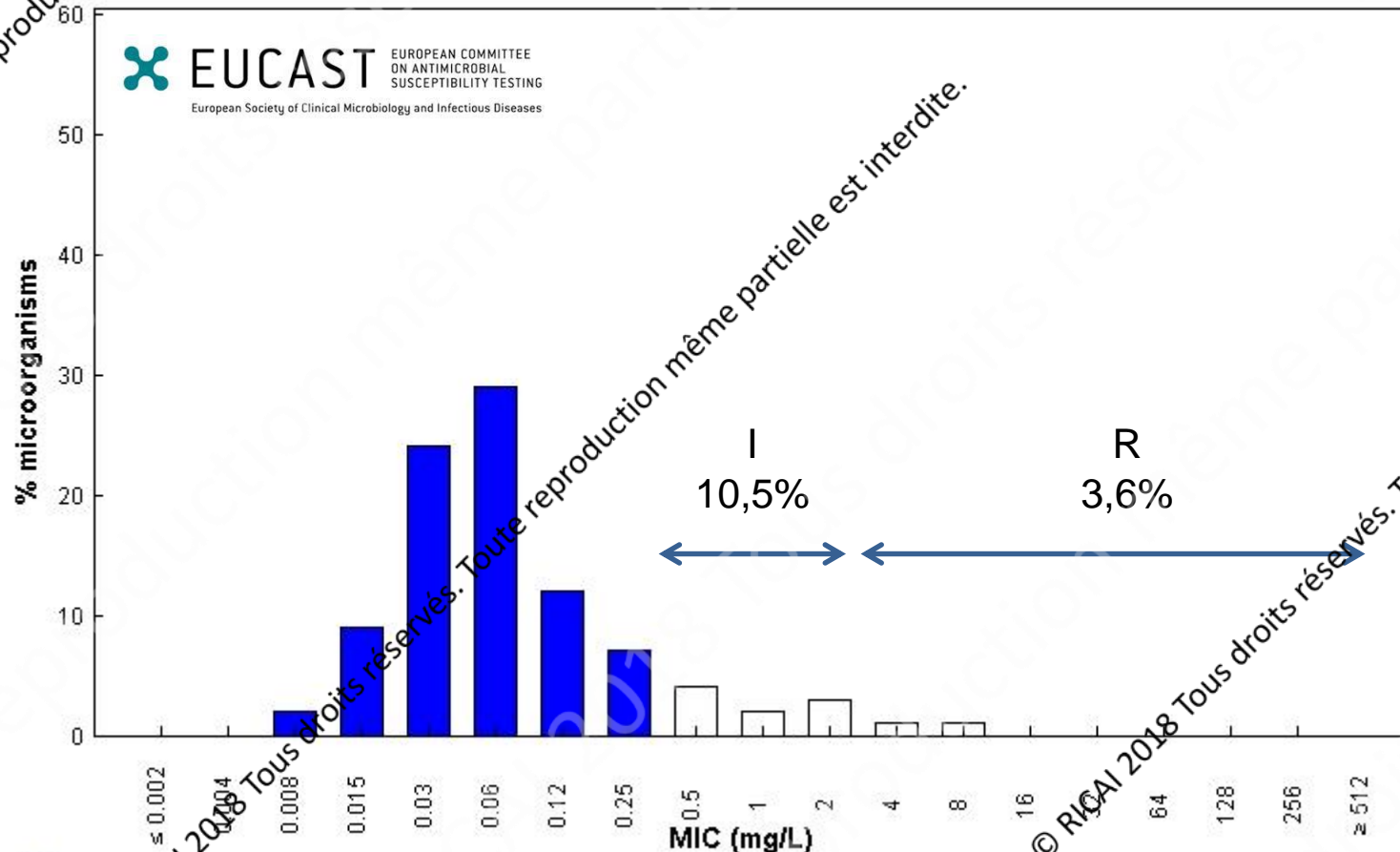


EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Impact devenant conséquent avec $\approx 10\%$ de *S. viridans* péni « I »

Benzylpenicillin / Streptococcus, viridans group
International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-02

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 (ECOFF): 0.25 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.25 mg/L

589 observations (5 data sources)

« Nouveau I » & « fortes doses » : valide parfois par d'anciennes AMM & cC

Exemple de la paire *Pseudomonas* & aztréonam

- Dossier développé aux USA en 1990s
- A l'époque pour *Pseudomonas* $S \leq 8$ - $R > 64$
- AMM octroyées pour maintes infections :
 - UTI including *P.aeruginosa* S
 - LRTI including *P.aeruginosa* S
 - SSTI including *P.aeruginosa* S
 - IAI including *P.aeruginosa* S
 - Septicemia including *P.aeruginosa* S
- Validation y compris chez l'enfant :
 - 21 cas d'infection à *P.a* (surtout IU compliquées)
 - forte doses pour *P. a* (50 mg/kg q4-6h)
 - 72% d'éradication bactériologique
 - Stutman *et al* Review of Infect Dis 1991 [USA]

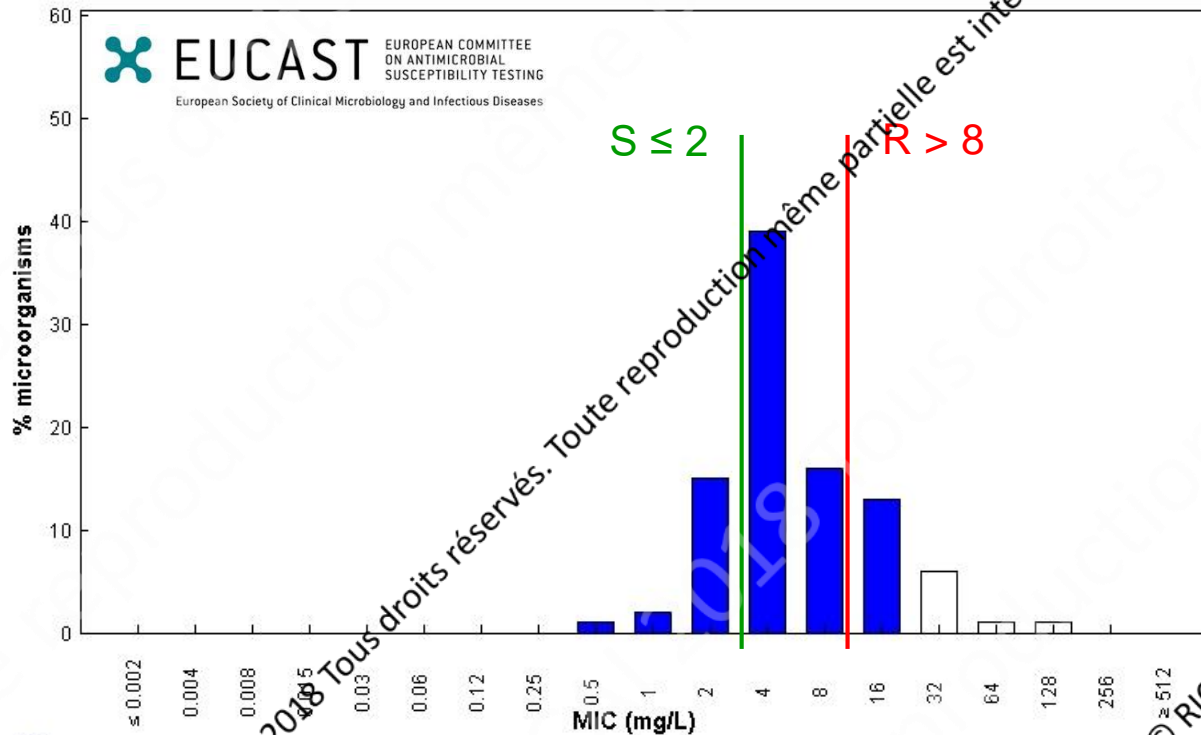
EUCAST₂₀₁₈ :
Pseudomonas
aeruginosa
&
aztréonam :
 $S \leq 2$
 $R > 8$
 $I = 4 \text{ ou } 8$

« Nouveau I » & « fortes doses » : valide parfois par d'anciennes AMM et cC

EUCAST₁₈ : *Pseudomonas aeruginosa* & aztréonam : $S \leq 2$ - $R > 8$

Aztreonam / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-02

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 (ECOFF): 16 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 16 mg/L

3293 observations (11 data sources)

Au regard de la distribution de la population sauvage, l'ancien dossier construit avec $S \leq 2$ mg/L a sûrement validé l'efficacité clinique pour les souches désormais réputées « I » (ie, à 4 ou 8 mg/L).

« Nouveau I » & « fortes doses » : Quelle place pour C3G ou aztréonam & entérobactéries ?

CA-SFM 2018	S ≤	R >	dose standard	forte dose
céfotaxime	1	2	3 g	6 g
ceftriaxone	1	2	1 g	2 g
ceftazidime	1	4	3 g	6 g
céfépime	1	4	4 g	6 g
aztréonam	1	4	3 g	8 g

« EBLSE » : ANNEXE 1 **annexe ≥ 2011**

Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3^{ème} génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries

Arguments pour l'abaissement des concentrations critiques

1. Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD)

Ainsi, au regard des critères PK/PD, même les infections dues à des souches avec des mécanismes de résistance acquise (BLSE ou une hyperproduction de la β-lactamase chromosomique), mais pour lesquelles la CMI des C3G et AZT est ≤ 1 mg/L peuvent être traitées avec une C3G ou AZT.

2. Distribution des CMI des C3G et AZT vis-à-vis des souches sauvages et des souches ayant acquis des mécanismes de résistance aux C3G et AZT conforte cette approche

Au regard de la distribution des CMI des C3G et AZT vis-à-vis des entérobactéries, il s'avère que l'adoption d'une concentration critique basse de 1 mg/L résulte en la catégorisation intermédiaire (I) ou résistante (R) de la majorité des souches ayant acquis des mécanismes de résistance modifiant l'activité des C3G et AZT (BLSE, hyperproduction de β-lactamase).

3. Les échecs cliniques

Ces échecs ont principalement été observés lorsque la CMI de la C3G ou de l'AZT utilisé dans le traitement étaient ≥ 2 mg/L.

High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients

K. Goethaert¹, M. Van Looveren², C. Lammens², H. Jansens¹, A. Baraniak³, M. Gniadkowski³,
K. Van Herck⁴, P. C. Jorens⁵, H. E. Demey⁵, M. Ieven¹, L. Bossaert⁵ and H. Goossens^{1,2}

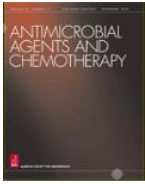
- Etude rétrospective, avec une majorité de patients ayant reçus en empirique une association β -lactamine + amikacine ou ciprofloxacine
- Critère de mortalité à J30 :
 - 33% chez 21 patients traités par céfépime 2g q8h = 33 % dont
 - 0/5 si CMI \leq 1 mg/L
 - 9/11 si CMI = 2 ou 4 mg/L
 - 2/5 si CMI > 4 mg/L
 - 26% chez 23 patients traités par carbapénème (ns)
- « Le céfépime à forte dose (2g x 3) pourrait être utilisé avec succès pour des infections sévères à EBLSE. Cependant les résultats sont difficiles à extrapoler du fait d'une corrélation significative ($p=0,017$) entre augmentation de CMI et échec ».

« Nouveau I » & « fortes doses » :
se rappeler que les doses standard font mieux sur les
souches « hyper-S » que sur « S »...

Un Monde entre « très sensible » et « tout juste sensible »
maintes séries cliniques en ce sens

ceftriaxone & entérobactéries-S : ratio 1 à 100 !

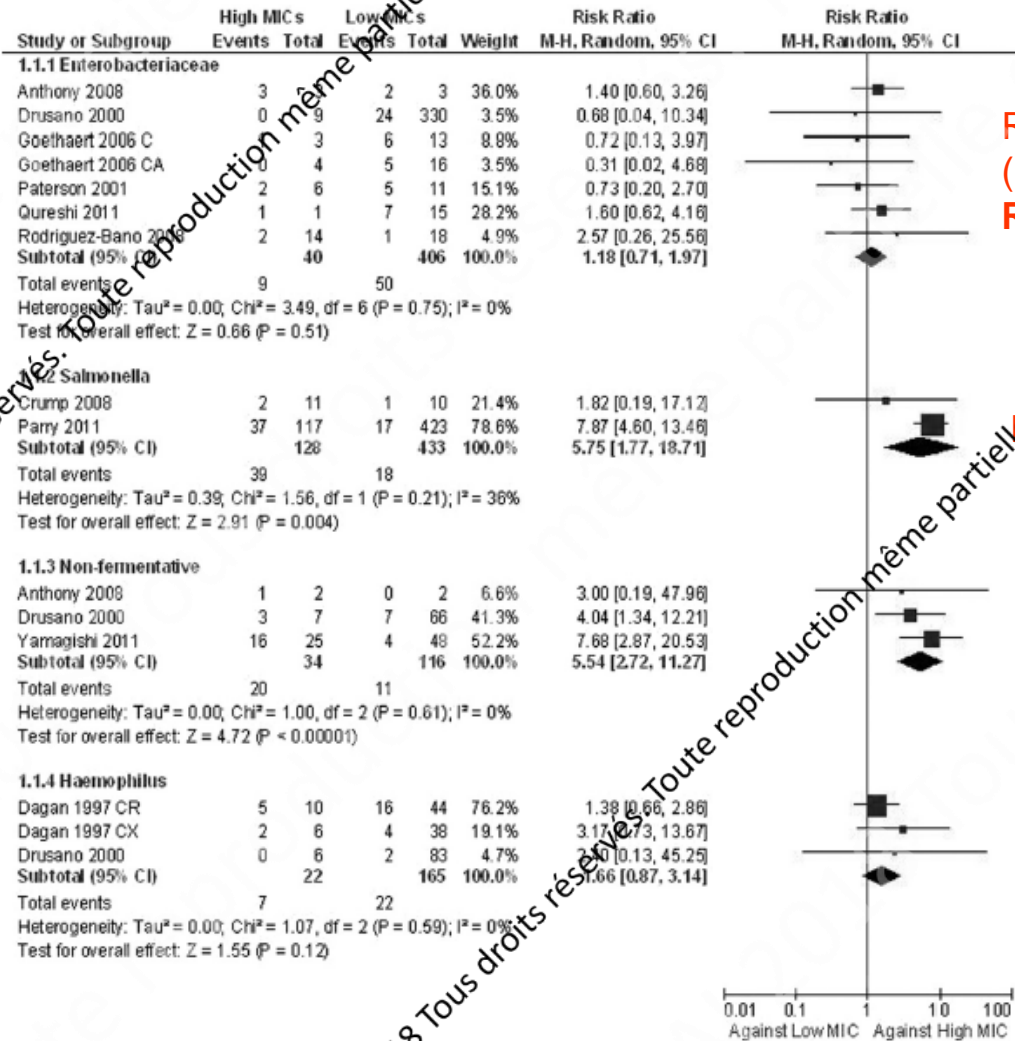
S	I	R
$\leq 0,015$ mg/L – 1 mg/L	2 mg/L	≥ 4 mg/L



Impact de la valeur de la CMI sur l'évolution des infections à bactéries à Gram négatif SENSIBLES : méta-analyse

- 13 études analysables (1469 patients)
 - 10 β -lactamines
 - 2 fluoro-quinolones (*Salmonella enterica*)
 - 1 tigécycline
 - 1 tigécycline vs β -lactamine
- CMI mesurées par méthode de référence en milieu liquide (n=8) ou solide (n=1) et/ou E-test® (n=6)
- Echec thérapeutique et mortalité totale analysés selon :
 - « CMI haute » = à la borne S ou une dilution de moins
 - « CMI basse »

Impact de la valeur de la CMI sur l'évolution des infections à bactéries à Gram négatif SENSIBLES : méta-analyse



RR = 1,18
(mortalité :
RR = 2,03)

RR = 5,75

RR = 5,54
(mortalité :
RR = 2,34)

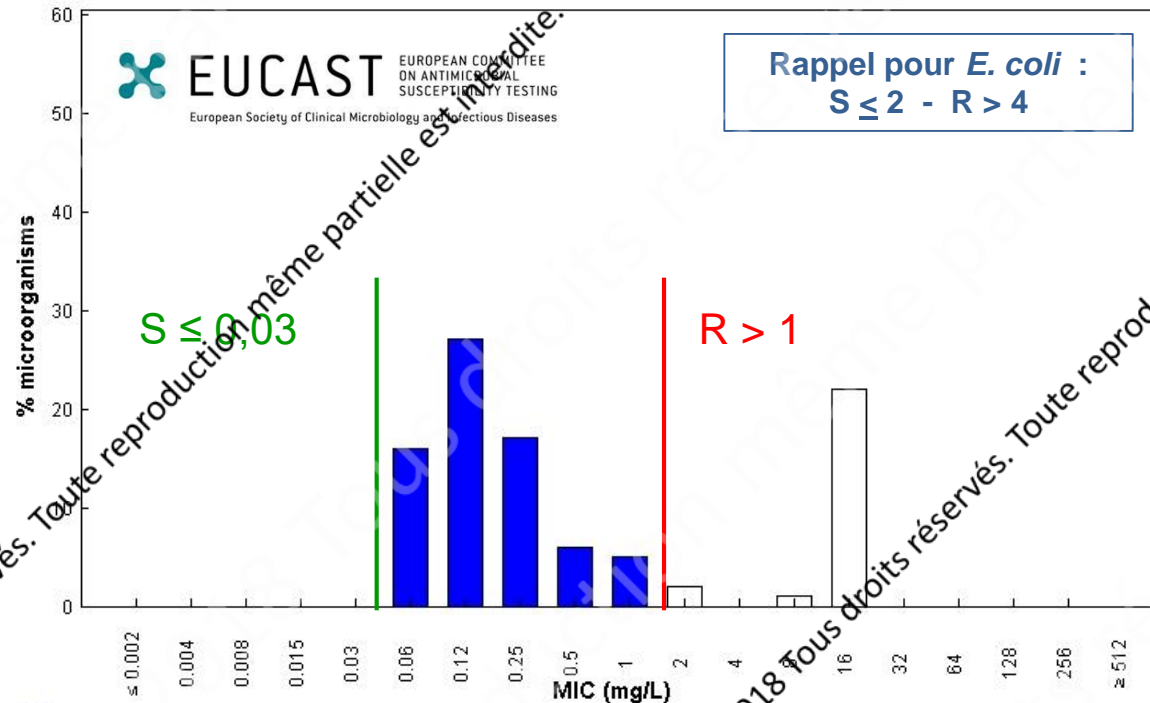
RR = 1,66

« Les données disponibles suggèrent une association entre CMI élevées au sein de la zone sensible et évolution défavorable pour les infections à bactéries à Gram négatif ».

Entérocoques « intermédiaires » à TMP +/- SMX : Qu'en penser à l'heure du « nouveau I » ?

Trimethoprim-sulfamethoxazole / *Enterococcus faecium*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-02

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 (ECOFF): 1 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

622 observations

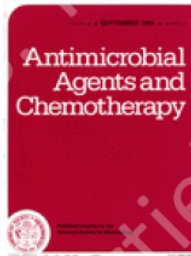
< 2010 $S \leq 2$ $R > 8$
≥ 2010 $S \leq 0,03$ $R > 1$

Suppression « artificielle »
des S au regard de
l'ECOFF, du fait de doutes
sur l'efficacité *in vivo*
malgré une activité *in vitro*

© 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.

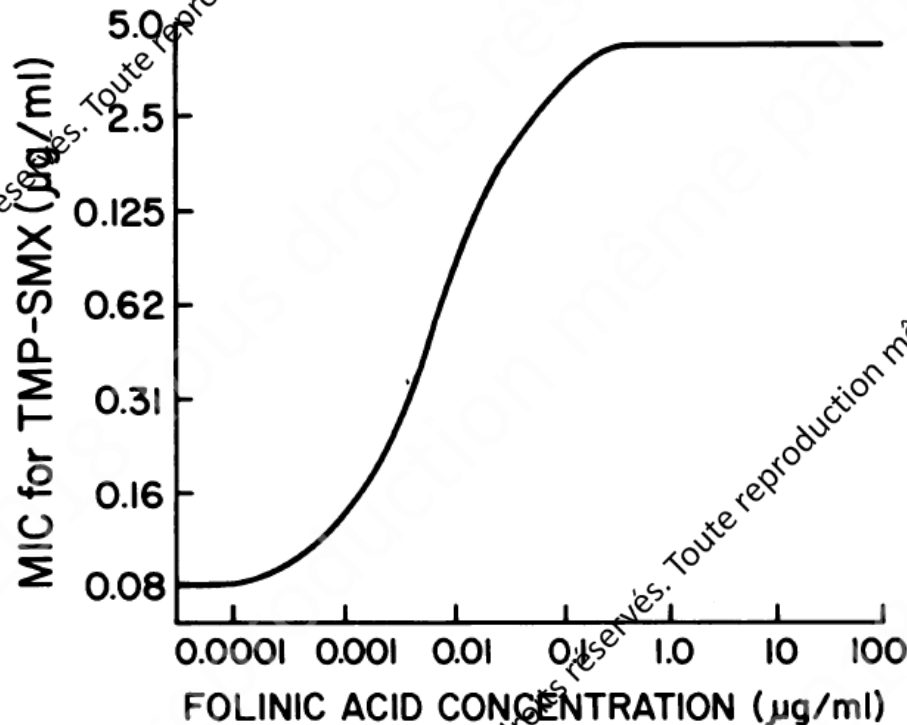


1985;28:446-8

Reversal of the In Vitro Susceptibility of Enterococci to Trimethoprim-Sulfamethoxazole by Folinic Acid

MARCUS J. ZERVOS AND DENNIS R. SCHABERG*

Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109



Activité moyenne (extrêmes)
du TMP sur 21 isolats
de *E. faecalis*

	CMI	CMB
Milieu standard	0,13 (0,002-0,625)	0,32 (0,004-0,625)
Milieu avec ac-folinique	3,3 (0,1-12,5)	5,5 (0,1-12,5)

TMP(+SMX) 160 mg DU : $C_{max} = 1-2$ mg/L
high-dose (AIDS) : $C_{max} = 8$ mg/L

Echec *in vivo* de TMP + SMIX versus *Enterococci*

Goodhart JAMA 1984 :

Echec de TMP-SMX dans **deux cas d'infection urinaire à entérocoque à risque de complication** (1 cancer pelvien ; 1 vessie neurologique), avec bactériémie sous traitement (bactériémie ensuite guérie par pénicilline + streptomycine chez un patient et par vancomycine + streptomycine chez l'autre)

Chenoweth *et al* Antimicrob Agents Chemother 1990

Echec de TMP-SMX versus succès d'ampicilline dans un modèle de **péritonite** de la souris à *E. faecalis* (CMI TMP = 0,3)

Grayson *et al* Antimicrob Agents Chemother 1990

Echec de TMP-SMX versus succès d'ampicilline dans un modèle d'**endocardite** du rat à *E. faecalis* (CMI TMP = 0,00)

→ **Absence de série validant TMP +/- SMX à fortes doses systémiques dans le traitement des infections à entérocoques**

→ **« Nouveau I » inapproprié là, sauf peut-être dans les cystites**

« Nouveau I » & strepto / pneumo / entérocoque : bannir le « I » pour le rendu des aminosides

Streptococcus pyogenes (groupe A)

TECHNIQUE: DIFFUSION - Lecture SIRSCAN

Pénicilline G
Amoxicilline
Céfotaxime
Gentamicine
Tétracycline
Lévofloxacine
Erythromycine
Lincomycine
Pristinamycine
Teicoplanine
Vancomycine
Nitrofuranes
Rifampicine

S
S
S
H
S
S
S
S
S
S
S

Rien à attendre d'une monothérapie aminoside, même à forte dose ou dans l'urine !

Rendre impérativement
« **BNR** » ainsi que
recommandé

I comme impact thérapeutique : conclusions

- « Ancien I » :
 - hétérogénéité de signification
 - arme de dissuasion thérapeutique
 - frein au changement futur dès lors que l'initiale est maintenue

© 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.

I comme impact thérapeutique : conclusions

- « **Ancien I** » :
 - hétérogénéité de signification
 - arme de dissuasion thérapeutique
 - frein au changement futur dès lors que l'initiale est maintenue
- « **Nouveau I** » :
 - homogénéité de signification
 - vision très volontariste de l'effet des fortes doses ou fortes concentrations
 - bénéfique clinique valide dans un nombre très limité de situations
 - signaux inquiétants pour d'autres situations

I comme impact thérapeutique : conclusions

- « **Ancien I** » :
 - hétérogénéité de signification
 - arme de dissuasion thérapeutique
 - frein au changement futur dès lors que l'initiale est maintenue
- « **Nouveau I** » :
 - homogénéité de signification
 - vision très volontariste de l'effet des fortes doses ou fortes concentrations
 - bénéfique clinique valide dans un nombre très limité de situations
 - signaux inquiétants pour d'autres situations
- **Supprimons les « I » !**
 - catégorisation S/R par indication clinique à développer encore