

Nouvelles définitions du « I »
- increased exposure-
selon l'EUCAST et conséquences

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Hôpitaux Universitaire de Strasbourg

Liens d'intérêts

**Au cours des 3 dernières années,
avec les sociétés pharmaceutiques suivantes:**

- Advisory Boards :
 - Sanofi ; Pfizer; MSD; Advanzpharma
- Cours, formations :
 - Pfizer ; Sanofi; MSD
- Aides pour des recherches :
 - BioMérieux

Nouveautés 2019 à 2021

- * nouvelles catégories cliniques : forte exposition
- * couples ATB/bactérie à « forte dose » obligatoire
- * cas particulier de *Pseudomonas sp*
- * *Pourquoi la catégorie « intermédiaire » n'existe plus*

2019

EUCAST

Modification des définitions des catégories cliniques

La clef de voûte du nouveau système:

« Les concentrations critiques d'un antibiotique et les résultats afférents sont indissociables de l'exposition à l'antibiotique »

D'où l'origine de cet « increased exposure »

Tous droits réservés. Toute reproduction partielle est interdite.

La « logique PK/PD » des breakpoints

Infections expérimentales animales et chez l'Homme
<ul style="list-style-type: none">• Choix du modèle animal• Déterminer le paramètre PK/PD d'intérêt:<ul style="list-style-type: none">- plusieurs posologies- plusieurs fractionnements des doses- plusieurs voies d'administration- plusieurs genres bactériens- plusieurs niveaux de sensibilité (CMI) <p>→ paramètre – clef</p> <p>→ sa valeur seuil minimale requise (bactériostase, bactéricide ; 1 log, 2 log ...)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Pharmacocinétique;<ul style="list-style-type: none">- plusieurs posologies- plusieurs voies d'administrationsBactériologie: choix des bactéries?<ul style="list-style-type: none">- grandes études épidémiologiques- fourchette des CMI testées• Simulations Monte Carlo• Probability of Target Attainment (PTA)

JEHL ABPBA CNRH 2019

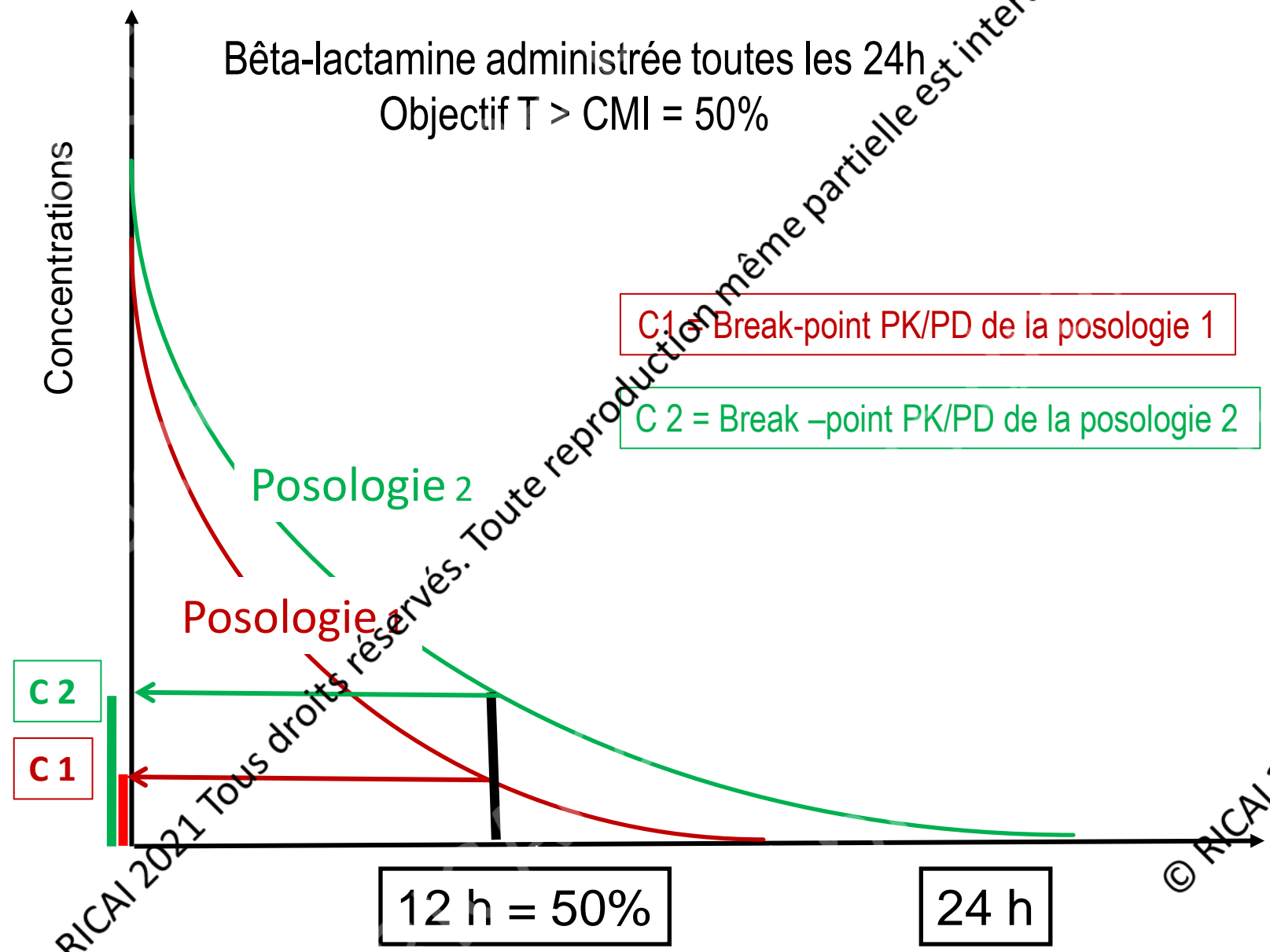
© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Concentrations critiques en fonction de la posologie

Bêta-lactamine administrée toutes les 24h
Objectif T > CMI = 50%



C 2

C 1

C1 = Break-point PK/PD de la posologie 1

C 2 = Break -point PK/PD de la posologie 2

12 h = 50%

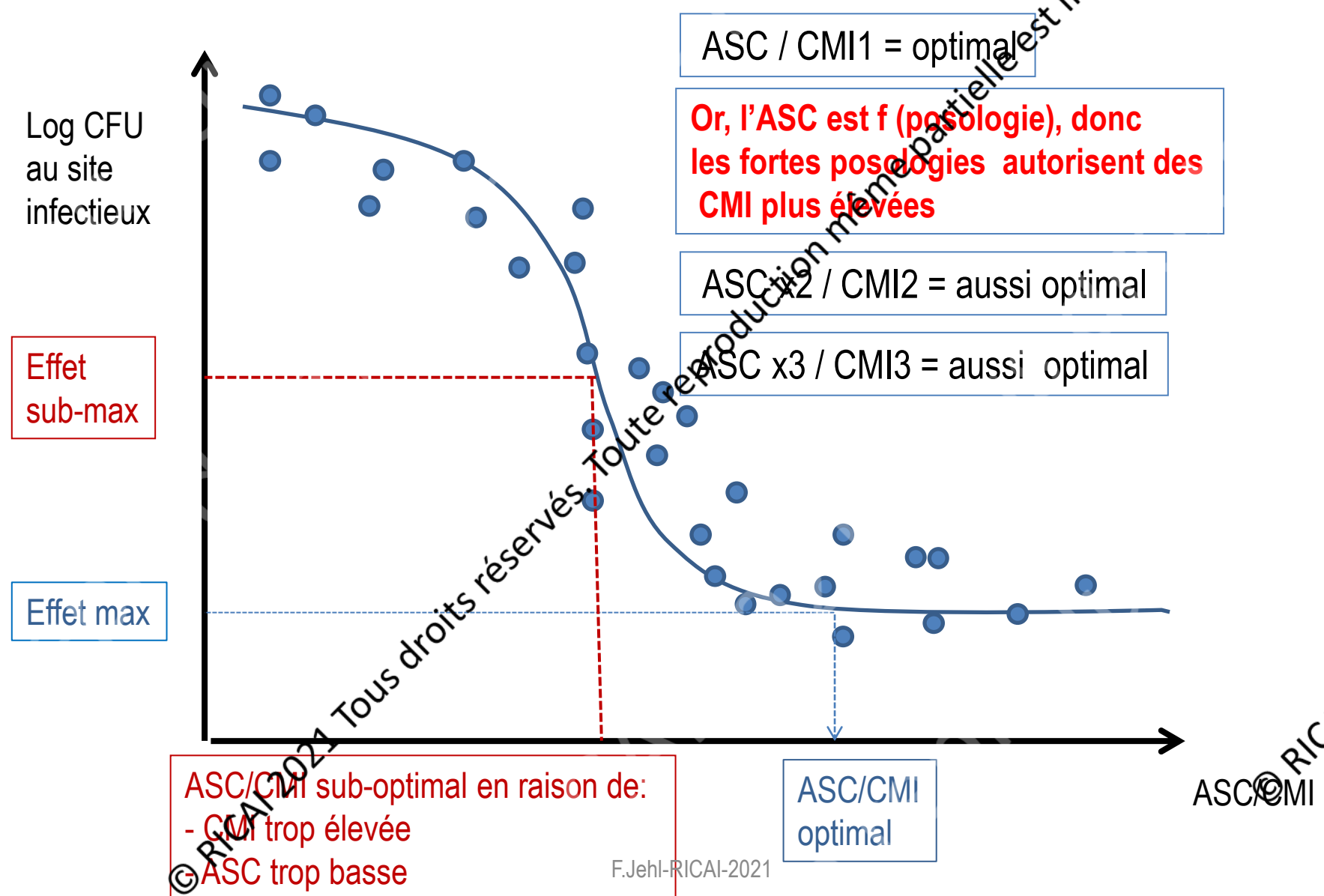
24 h

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Concentrations critiques en fonction de la posologie



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Anciennes définitions

Sensible S

Clinically Susceptible

high likelihood of therapeutic success

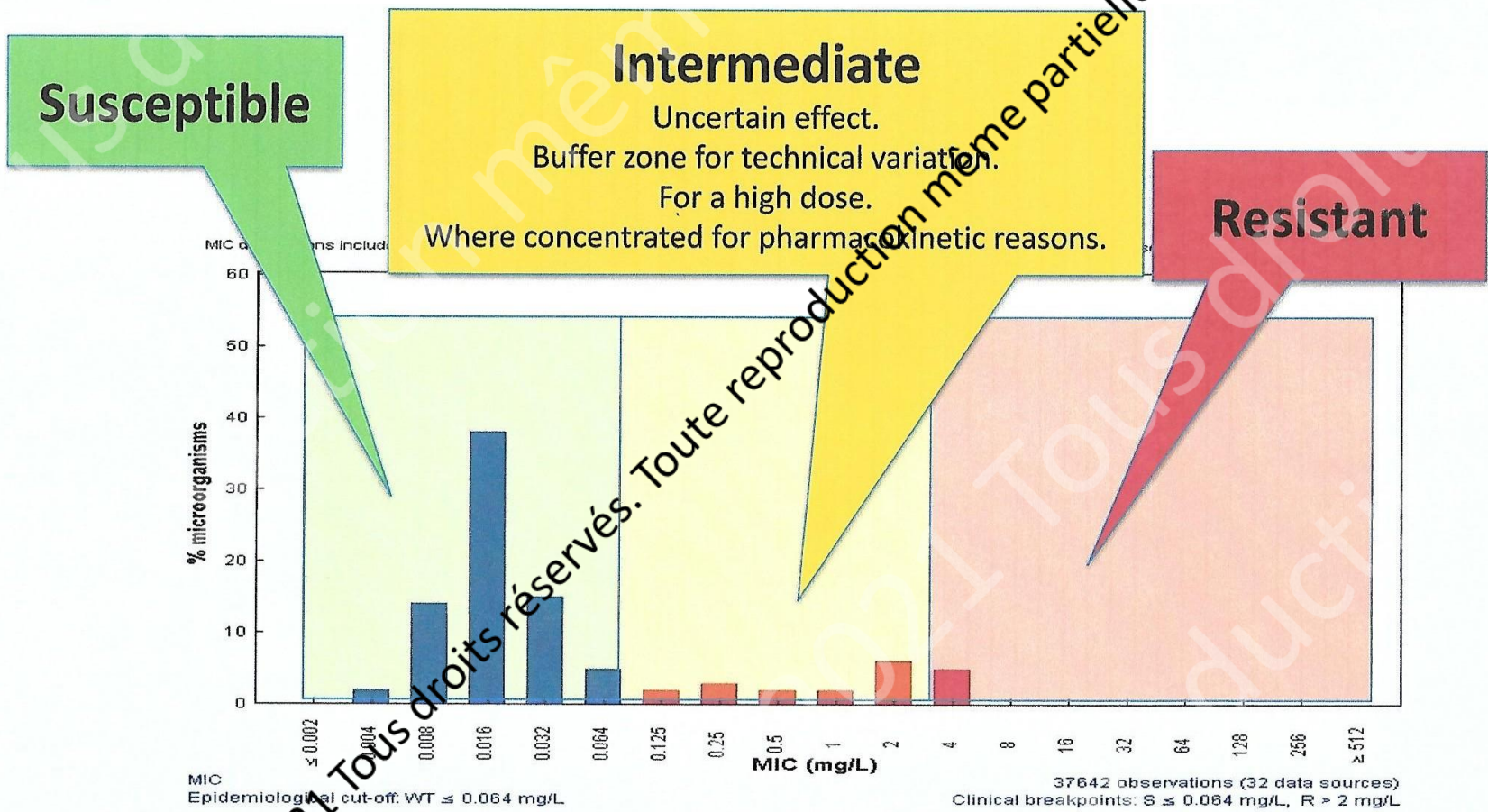
....et intermédiaire ?

Résistant R

Clinically Resistant

high likelihood of therapeutic failure

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Susceptible

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

Resistant

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

www.eucast.org

Pour mémoire: l'ancienne catégorie intermédiaire

Amalgame d'au moins 4 « trucs » très différents

A- Efficacité - à **dose standard** – **uniquement** si concentration physiologique de l'AB au site infectieux

B- Efficacité, peut-être, mais à **forte dose** (non démontré à l'époque)

C- Zone **grise ou tampon- volontaire** - pour prévenir le risque de fausse catégorisation clinique (liée à la technique)

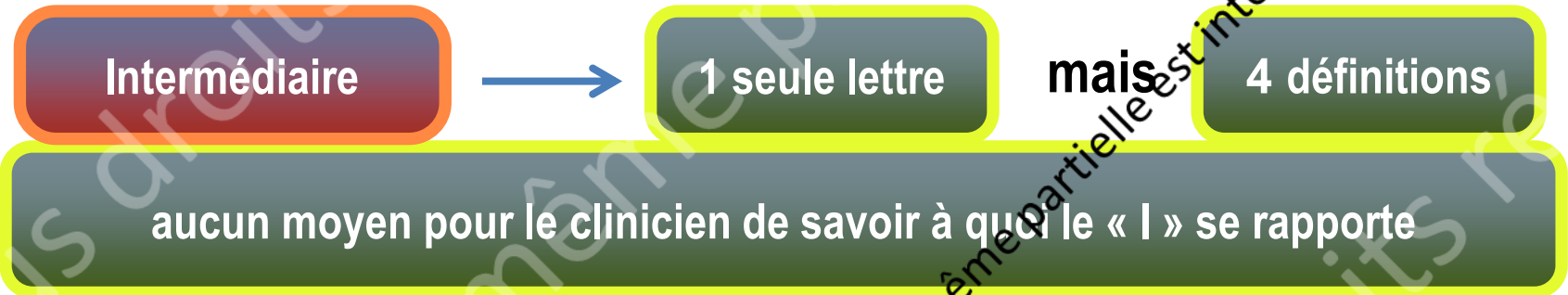
D- Incertitude **sur l'efficacité thérapeutique intrinsèque** de l'antibiotique

Conséquences du flou artistique régnant sur l'ANCIEN « I »

- Fourre – tout avec un vocable unique et commun -INTERMEDIAIRE- ne permettant pas au clinicien de **savoir pourquoi** on lui répond « intermédiaire » pour un antibiotique (4 notions très différentes)
- Donc catégorie « ignorée », et très souvent assimilée à « résistante », avec souvent les conséquences liées à l'utilisation monolithiques des « sensibles »

Tous droits réservés. Toute reproduction est interdite.

Anciennes définitions



Escherichia coli	Ancienne formulation (2018)	Choix du clinicien
Pipéra /tazobactam	Résistant	Non
Céfotaxime	Résistant	Non
Ceftazidime	Résistant	Non
Céfépime	Intermédiaire	ne sait pas... donc Non
Méropénème	Sensible	oui

- * Limite ++ options thérapeutiques pour TT bactéries multi-R
- * Augmente pression sélection par des molécules spectre le + large

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Nouvelles définitions (janvier 2019)

Sensible
à posologie
standard

Susceptible, standard dosing regimen
high likelihood of therapeutic success using a standard dosage regimen of the agent

Sensible
à FORTE
exposition

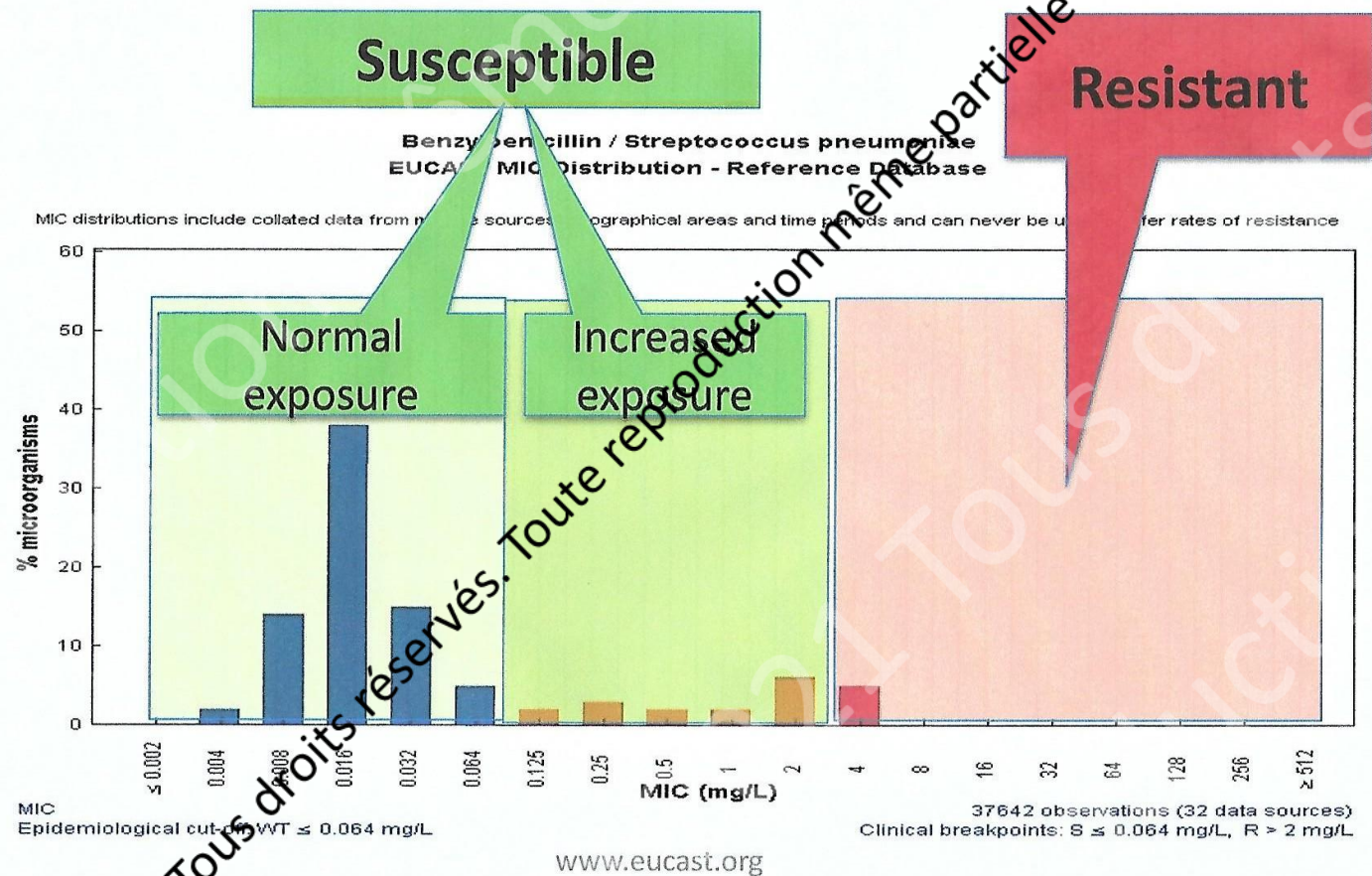
Susceptible increased exposure
high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased
- *adjusting the dosing regimen or*
- *its concentration at the site of infection*

Résistant

High likelihood of therapeutic failure
even when there is increased exposure

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

SIR - new definitions 2019



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

QUESTION

Quel crédit apporter aux breakpoints cliniques établis de la sorte?

Quelle est la pertinence, la fiabilité de ces breakpoints ?

SIMULATIONS DE MONTE-CARLO

La PTA

(Probability of Target Attainment)

Simulation de Monte-Carlo

- Permet de calculer quelle est la probabilité, pour chaque CMI que peut avoir un antibiotique, d'atteindre la cible PK/PD utile, donc d'optimiser les chances de succès thérapeutique, en fonction des concentrations prises par l'AB dans son cursus.
- Cette simulation se fait sur un grand effectif de concentrations de l'antibiotique (plusieurs milliers) simulé à partir d'un effectif de concentrations issues d'une population témoin restreinte.
- Cette probabilité est calculée sur la base d'un certain nombre de paramètres:
 - la posologie
 - la voie d'administration
 - le rythme d'administration
 - mais aussi la pathologie (IR, PAVM ...)
- Cette probabilité est la PTA: Probability of Target Attainment,

La « PTA » (Probability of Target Attainment)

On peut ainsi calculer la PTA pour les différentes CMI que peut prendre cet antibiotique **dans des conditions d'administration bien définies**, . C'est la probabilité d'atteindre la valeur pré-requise d'efficacité pour le paramètre clef de l'antibiotique

On exige de cette probabilité (PTA) **qu'elle soit de 90-100 % pour s'assurer que l'antibiotique sera actif dans ces conditions**

Pour un couple antibiotique / bactérie donné,
les breakpoint PK/PD sont les plus fortes CMI pour lesquelles cette PTA est encore égale à 90-100 %

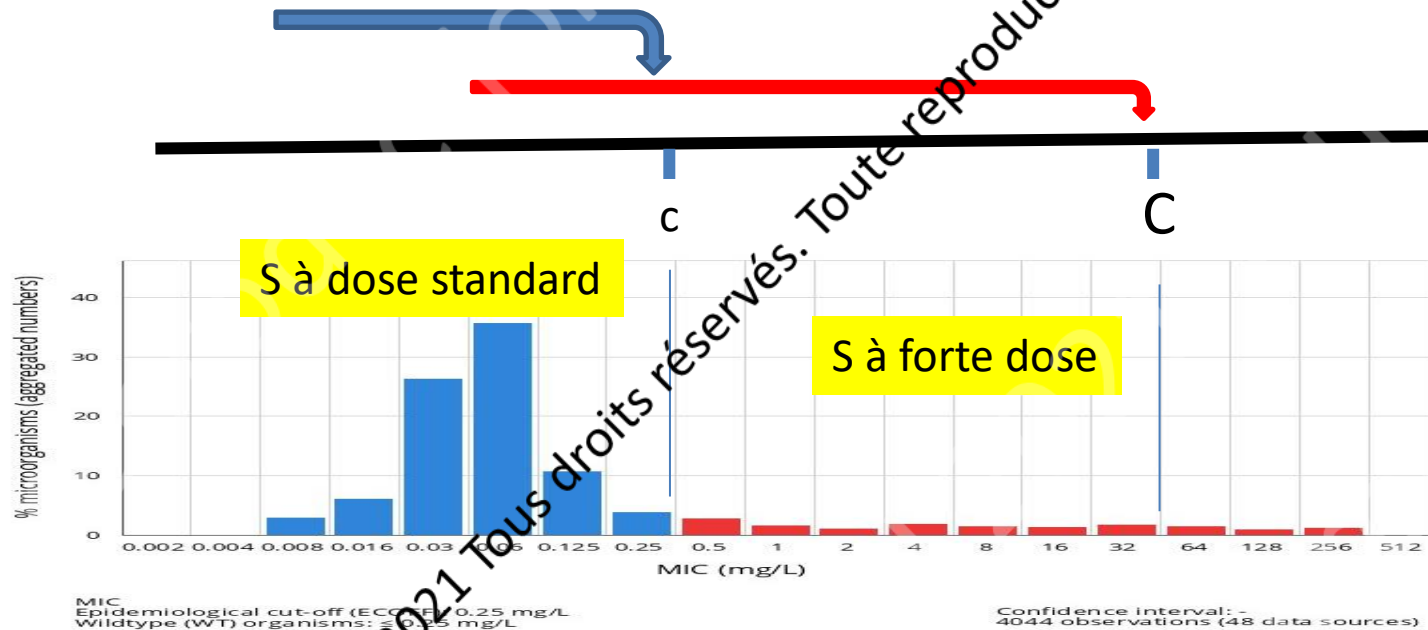
Lorsque les concentrations sériques (ou tissulaires) obtenues:

pour une dose standard

permettent une PTA = 90-100%
seulement jusqu'ici

pour une forte dose (poso, expo)

permettent une PTA= 90-100%
jusqu'ici



Ne pas oublier....

Souvent, les PTA d'un antibiotique rendu sensible à **forte dose** (ou forte exposition)

sont supérieures aux PTA

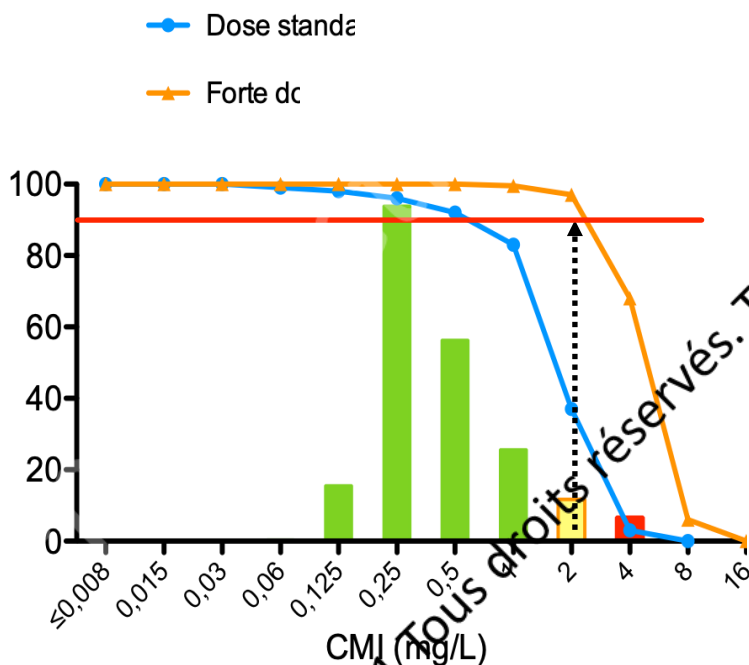
d'un antibiotique rendu sensible à **posologie standard**

Forte « exposition » à l'antibiotique: valorise les deux premiers paramètres de l'ancienne définition

Utiliser la « forte dose » de l'ATB

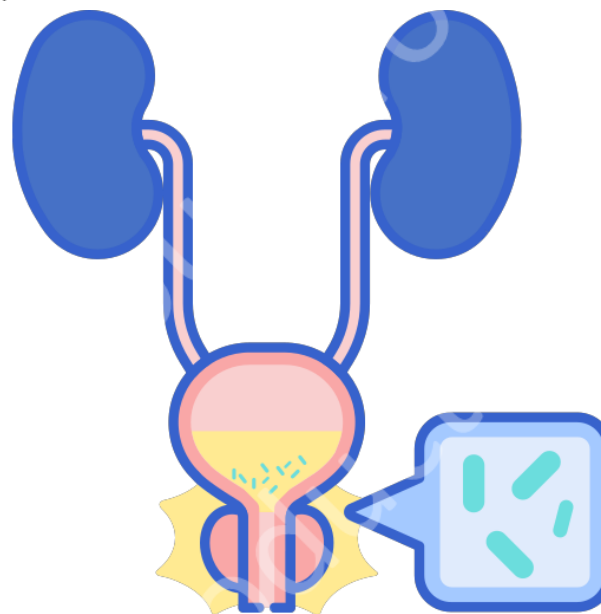
ATB « naturellement » concentré sur le site infectieux

Probabilité (%) d'atteindre la cible efficace



- Souches "S" Sensible à dose standard
- Souches "I" Sensible à forte dose
- Souches "R" Résistantes

TT d'une **cystite non compliquée** avec un **ATB éliminé par voie rénale**



La dose standard est possible pour les ATB « à diffusion urinaire » catégorisés « I »

Courtesy of F.Schramm

En résumé

On passe de:

Ancien système à
2 catégories résistantes et une sensible

à

Nouveau système à
2 catégories sensibles et une résistante

- Nouvelles catégories + claires, mieux définies, plus fiables
- Encourager à utiliser les « sensibles à fortes posologies » dont les PTA sont souvent supérieurs à « sensible posologie standard »

Couples ATB/Bact « forte dose » obligatoire

Bactéries	Molécules	Bactéries	Molécules
Pseudomonas	Ticarcilline	Enterobactéries	Témocilline
	Claventin	Morganellaceae (Morganella spp., Proteus spp., Providencia spp.)	Imipénème
	Pipéracilline	Staphylocoques	Ciprofloxacine
	Tazocilline		Lévofloxacine
	Ceftazidime	Entérocoques	Imipénème
	Céfépime	Pneumocoques	Lévofloxacine
	Aztréonam	Strepto ABCG	Lévofloxacine
	Imipénème	Campylobacter (sauf fetus)	Ciprofloxacine
	Ciprofloxacine	Corynébactéries	Ciprofloxacine
Lévofloxacine	Bacillus	Ciprofloxacine	
Acinetobacter		Ciprofloxacine	Lévofloxacine
Stenotolito	Bactrim		

CASFM
2020

Couples ATB/Bact « forte dose » obligatoire

borne « S » valeur arbitraire inatteignable = 0,001 mg/L et 50 mm
souches sauvages obligatoirement catégorisées « S forte dose »

Antibiotique	CMI critiques (mg/L)		Charge disque (µg)	Diamètres critiques (mm)	
	S ≤	R >		S ≤	R >
Pipéracilline ¹	0,001	16	30	50	18
Pipéracilline-tazobactam ¹	0,001	16	30-6	50	18
Ticarcilline ²	0,001	16	75	50	18
Ticarcilline-acide-clavulanique ²	0,001	16	75-10	50	18
Céfépime ³	0,001	8	30	50	21
Ceftazidime ⁴	0,001	8	10	50	17
Imipénème ⁵	0,001	4	10	50	20
...					

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SIL	2020 - 2021
Ticarcilline	I	Sensible à forte dose
Ticarcilline-ac.clavulanique	I	Sensible à forte dose
Pipéracilline	I	Sensible à forte dose
Pipéracilline-tazobactam	I	Sensible à forte dose
Ceftazidime	I	Sensible à forte dose
Céfépime	I	Sensible à forte dose
Aztréonam	I	Sensible à forte dose
Imipénème	I	Sensible à forte dose
Méropénème	S	Sensible à dose standard
...		
Ceftolozane-tazobactam	S	Sensible à dose standard
Ceftazidime-avibactam	S	Sensible à dose standard
Imipénème-relebactam	S	Sensible à dose standard

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Monte–Carlo, PTA et fortes posologies: quelles conséquences ?

1- Les breakpoints des molécules « modernes » ayant bénéficié de conditions de détermination très rigoureuses sont particulièrement fiables, robustes, bien plus que les « anciens » (*Rque: on revisite certains « anciens » dans ces conditions pour les réactualiser*)

2- Les **fortes posologies** pour un antibiotique donné, lorsqu'elles sont requises, résultent directement des simulations de **Monte Carlo et PTA**, et assurent ainsi des chances de succès thérapeutique au moins équivalentes , mais **souvent supérieures**, à celle d'un autre antibiotique rendu sensible à **posologie standard**.

Monte-Carlo, PTA et fortes posologies: quelles conséquences ?

3- Ces breakpoints ayant servi à catégoriser cliniquement l'antibiotique, sont spécifiques de conditions très précises d'utilisation de l'antibiotique.

A un breakpoint correspond un « set » bien précis de données (Exemple: ceftobiprole, 500mg, toutes les 8h, Perf IV de 2h)

4- On peut avoir, en pratique, à changer certaines de ces données, avec le risque d'un changement induit de breakpoint, donc de catégorisation clinique;

Ainsi, tout changement à ces conditions, par exemple posologie ou voie d'administration, doit garantir à *minima une* équivalence aux conditions initiales d'établissement du breakpoint.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

S

Euh, ... chef, ça veut dire
quoi exactement
S, SFP et R sur les
antibiogrammes bactério ?

SFP

R



Bernie
Cassetou
Head

Courtesy of F.Schramm