

# EUCAST ET ÉVOLUTIONS DE L'ANTIBIOGRAMME

Roland Leclercq  
CHU Côte de Nacre, Caen, France

# Détermination des concentrations critiques



- Important car relation avec succès thérapeutique (haute probabilité si S, basse si R)
- Pas une science exacte
- Processus complexe: Nombreux paramètres à prendre en compte

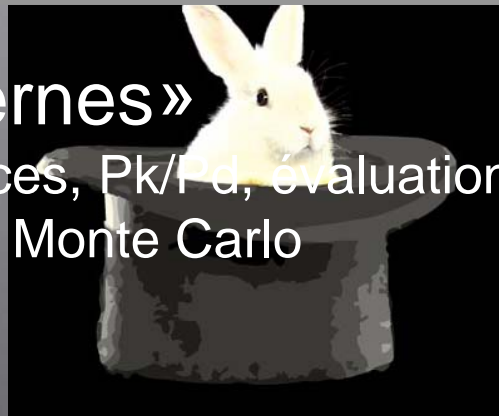
**Quelle méthode de détermination? Pas de consensus**

# Détermination des concentrations critiques



- «Approches modernes»

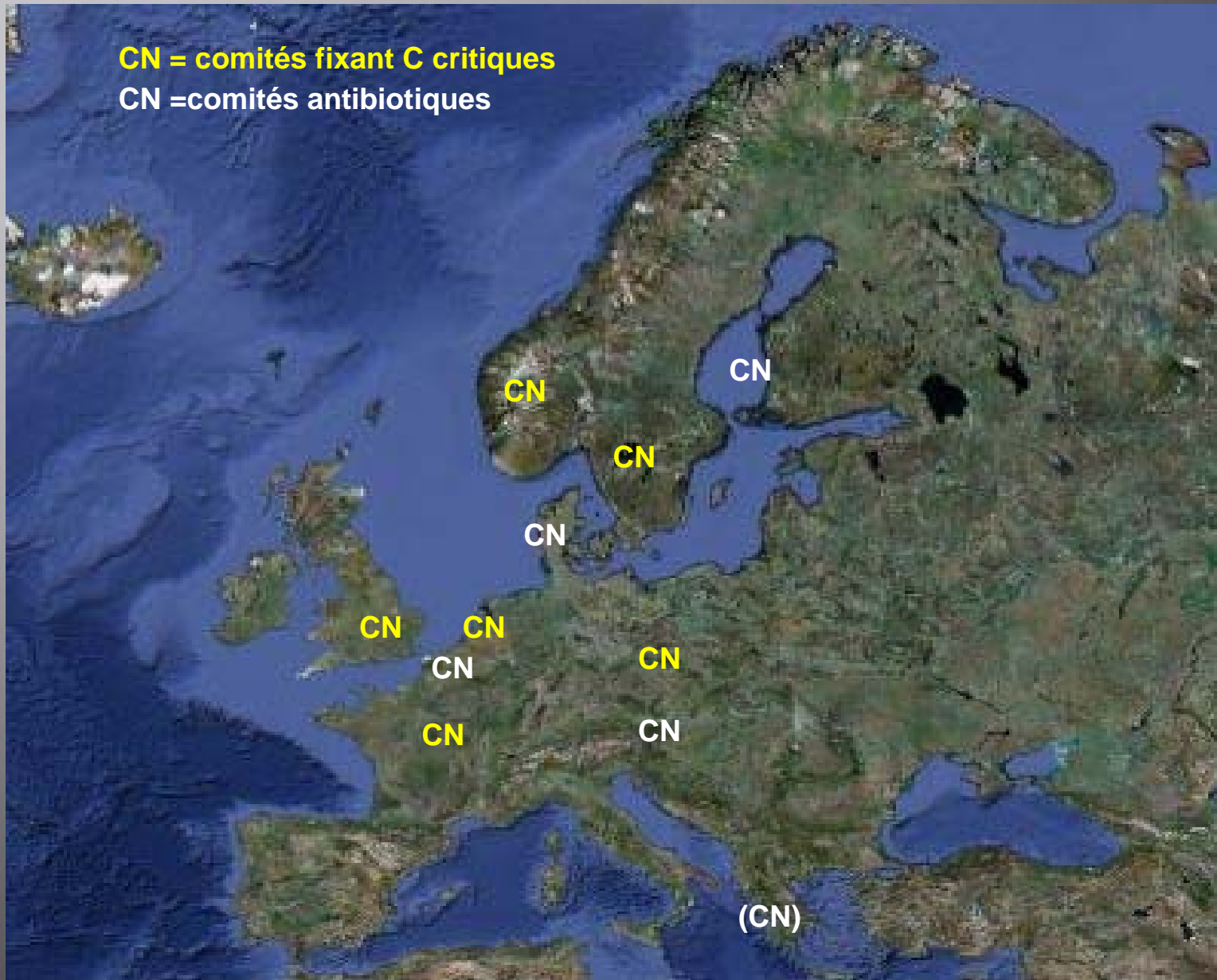
Distributions de CMI/espèces, Pk/Pd, évaluation clinique selon les indications, simulations de Monte Carlo



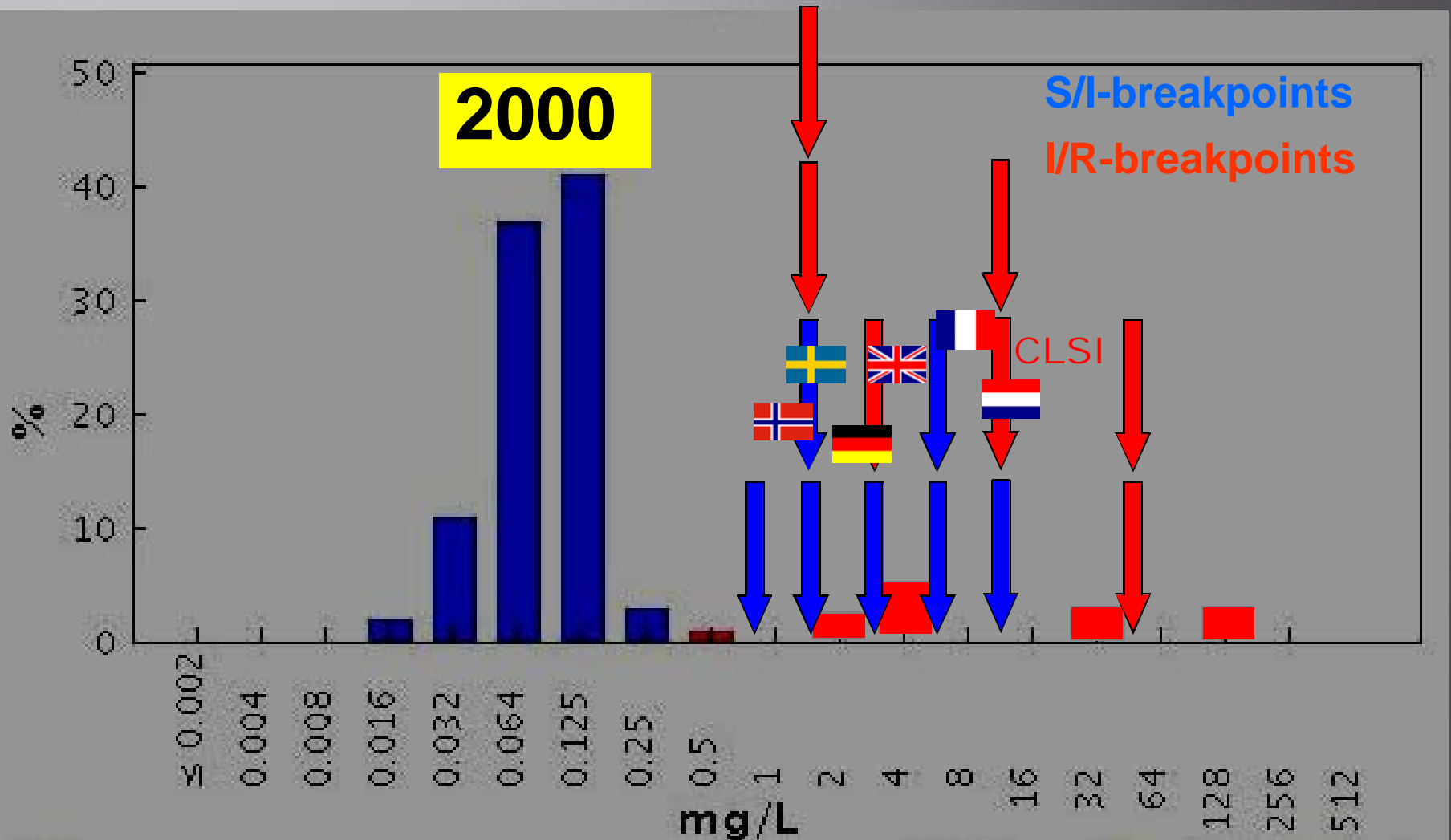
# Comités nationaux en Europe

**CN = comités fixant C critiques**

CN = comités antibiotiques



# Céfotaxime et *E. coli*: une certaine cacophonie en 2000



EUCAST data base

# Harmoniser: pourquoi pas le CLSI?

- ▣ **Harmonisation de fait:** >50% des pays européens ont adopté le CLSI
  
- ▣ **Mais:**
  - Rationnel parfois obscur
  
  - Fortement influencé par la situation aux USA (doses d'antibiotique administrées, antibiotiques disponibles, résistances, influence de l'industrie locale) → Importantes différences dans les C critiques entre CLSI et comités européens
  
  - En pratique, seule la FDA a le droit de fixer les C critiques.

# Pourquoi des concentrations critiques européennes?

- ▣ Pour les doses européennes d'antibiotiques (minimum et maximum)
- ▣ Basées sur les indications approuvées par l'EMEA, Pk/Pd, distributions CMI et approches nouvelles
- ▣ Acceptées par les autorités européennes (EMEA, ECDC) et seules C des RCP européens
- ▣ Indépendantes des intérêts commerciaux
- ▣ Revues régulièrement à l'initiative de a) EMEA, b) la profession, c) l'industrie
- ▣ Dans le domaine public, gratuit.



# EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Constitué en 1997 et restructuré en 2002**

**Dans le cadre de**

**European Society for Clinical Microbiology and Infectious  
Diseases (ESCMID)**

**National Breakpoint Committees in Europe**

**Financé par**

**ESCMID**

**National Breakpoint Committees in Europe**

**DG-SANCO of the European Union (3 year grant from May 2004)**

**European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC)**

**(1 year interim funding from May 2007 and 3 year grant from Sept 2008)**



# EUCAST Steering Committee 2009

- Chairperson Gunnar Kahlmeter 2008 - 11
- Scientific secretary Derek Brown 2008 - 11
- Clinical data coordinator Rafael Canton 2008 - 11
-  • BSAC (The UK) Alasdair MacGowan 2008 - 11
-  • CA-SFM (France) Claude-James Soussy 2008 - 11
-  • CRG (The Netherlands) Johan W. Mouton 2008 - 11
-  • DIN (Germany) Arne Rodloff 2008 - 11
-  • NWGA (Norway) Arnfinn Sundsfjord 2008 - 11
-  • SRGA (Sweden) Christian Giske 2008 - 11
- General Committee rep Antti Hakanen (Finland) 2008 - 10
- General Committee rep Paul Tulkens (ISC) 2008 - 10

## EUCAST General Committee

representants de chaque pays européen

# Sous-comités EUCAST

- ▣ Anaérobies (Arne Rodloff)
  - Choix des antibiotiques et concentrations critiques pour anaérobies Gram négatifs et Gram positifs
  - Méthodes de détermination de la sensibilité aux antibiotiques
  
- ▣ Règles d'expertise (Roland Leclercq →2011)
  - tables résistances intrinsèques
  - phenotypes « impossibles »
  - lecture interprétative

# Pourquoi le CA-SFM participe-t-il à l'EUCAST?

- ▣ Raisons politico-stratégiques
  - Nécessité d'harmonisation européenne
  - Concentrations critiques acceptées par l'EMA, et seules Cc des RCP
  
- ▣ Raisons scientifiques
  - Opportunité de révision des concentrations critiques (souvent anciennes) en utilisant une approche actuelle
    - ▣ Indications EMA, distributions de CMI multiples, Pk/Pd.
  
- ▣ Respect des principes de base CA-SFM
  - Pas d'industriel dans le comité
  - Recommandations dans le domaine public (gratuit)
  
- ▣ L'EUCAST ne se substitue pas au CA-SFM: un représentant fait partie du comité; toutes les propositions sont discutées (« navettes »)

L'EUCAST n'existe qu'à travers les comités nationaux et tous les pays européens sont encouragés à avoir un comité des antibiotiques

# Que fait l'EUCAST?

Clinical breakpoints

Epidemiological cut-off values

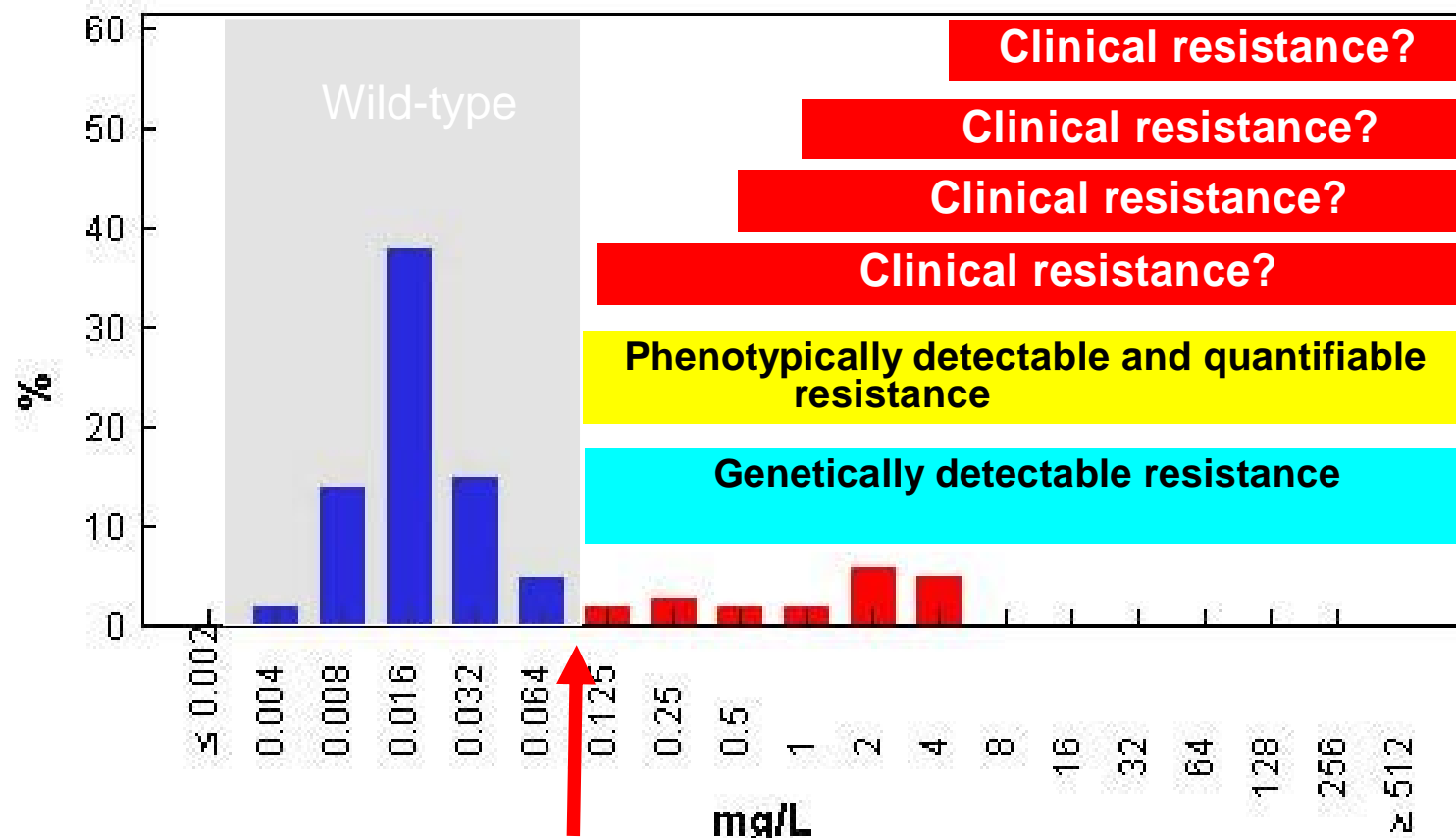
- Pour CMI
- Pour automates
- Pour diffusion en gélose (diamètres)

# Epidemiological cut-offs

## Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST MIC Distribution



MIC

Epidemiological cut-off: WT  $\leq 0.064$  mg/L

C-O

37642 observations (32 data sources)

Clinical breakpoints: S  $\leq 0.064$  mg/L, R  $> 2$  mg/L

# Cut-offs



Blue = values for WT

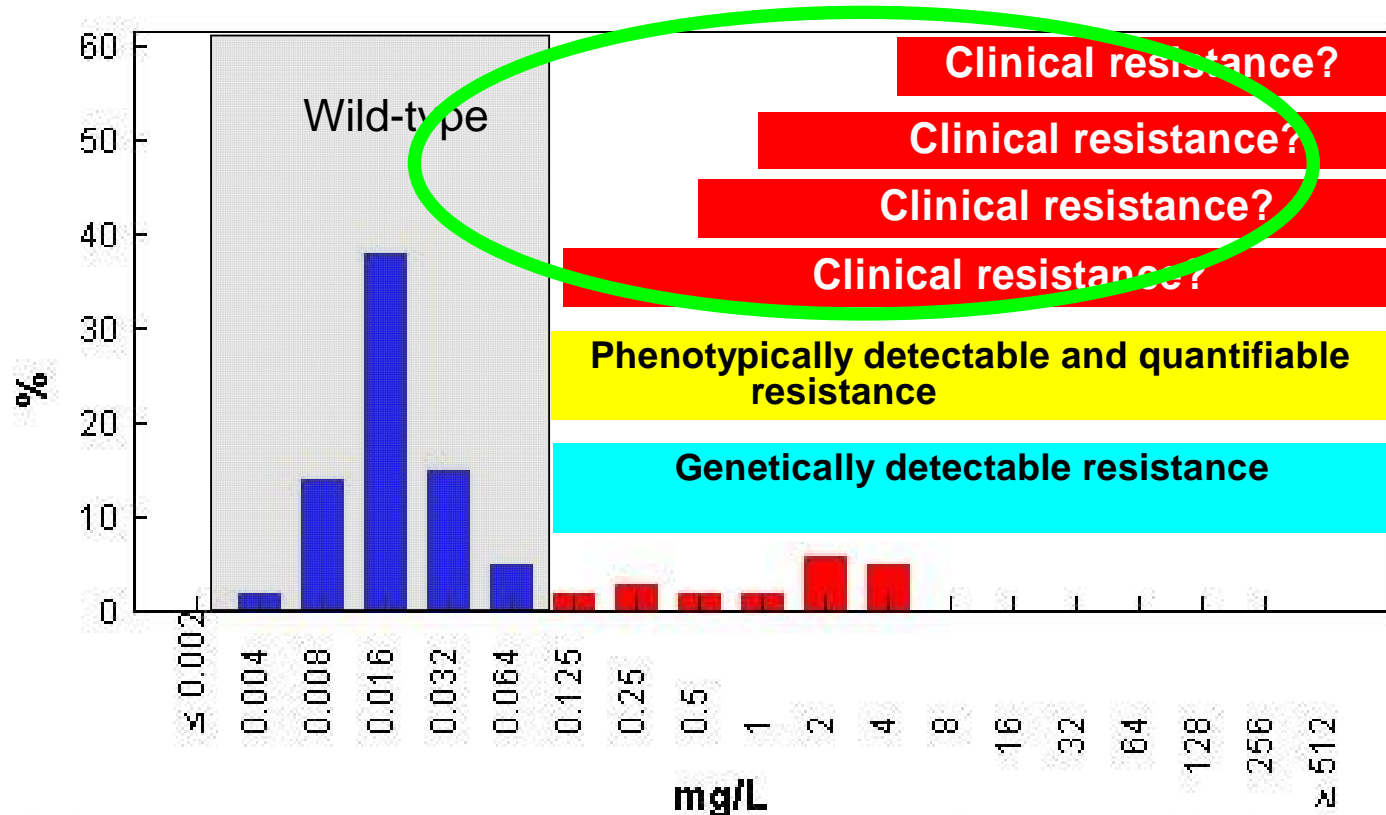
Histogram for each antibiotic

# Breakpoints

## Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

### EUCAST MIC Distribution



MIC  
Epidemiological cut-off: WT  $\leq 0.064$  mg/L

37642 observations (32 data sources)  
Clinical breakpoints: S  $\leq 0.064$  mg/L, R  $> 2$  mg/L

# Concentrations critiques et diamètres

Enterobacteriaceae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.0 2009-12-22

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<a href="#">Doripenem</a>	1	4	10	24	18	
<a href="#">Ertapenem</a>	0.5	1	10	25	22	
<a href="#">Imipenem<sup>1</sup></a>	2	8	10	21	15	1. <i>Proteus</i> and <i>Morganella</i> species are considered poor targets for Imipenem.
<a href="#">Meropenem</a>	2	8	10	22	16	



# Rationnel expliqué

Enterobacteriaceae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.0 2009-12-22

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripenem	1	4	16	24	18	
Ertapenem	0.5	1	16	35	25	
Imipenem <sup>1</sup>	2	8	16	21	16	1. Proteus and Klebsiella species are considered poor targets for imipenem.
Meropenem	2	8	16	22	16	



## 6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Probabilities of Target Attainment (PTA) for 500 mg x 3 iv are shown in Figure 1.

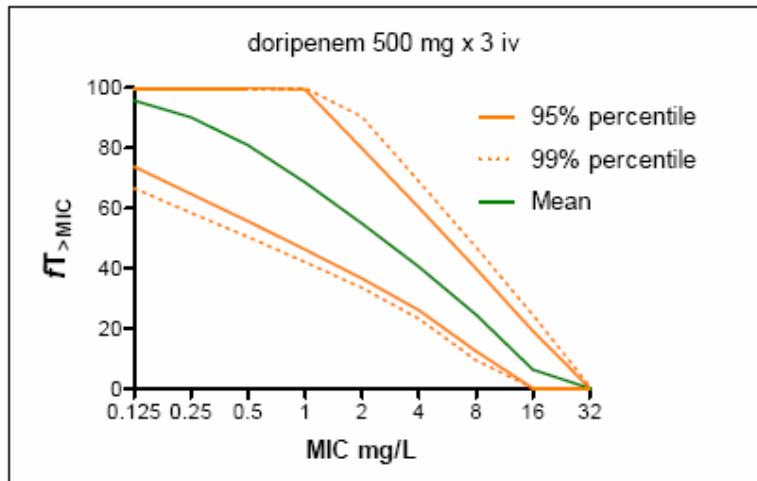


Figure 1. Probabilities of target attainment for doripenem 500 mg x 3 iv.

The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA:  
 Volume of distribution (Vd): 18 L, CV 20%  
 Elimination half-life (t): 1.05 h, CV 20%  
 Fraction unbound (Fu): 92 %  
 Infusion time: 1.0 h

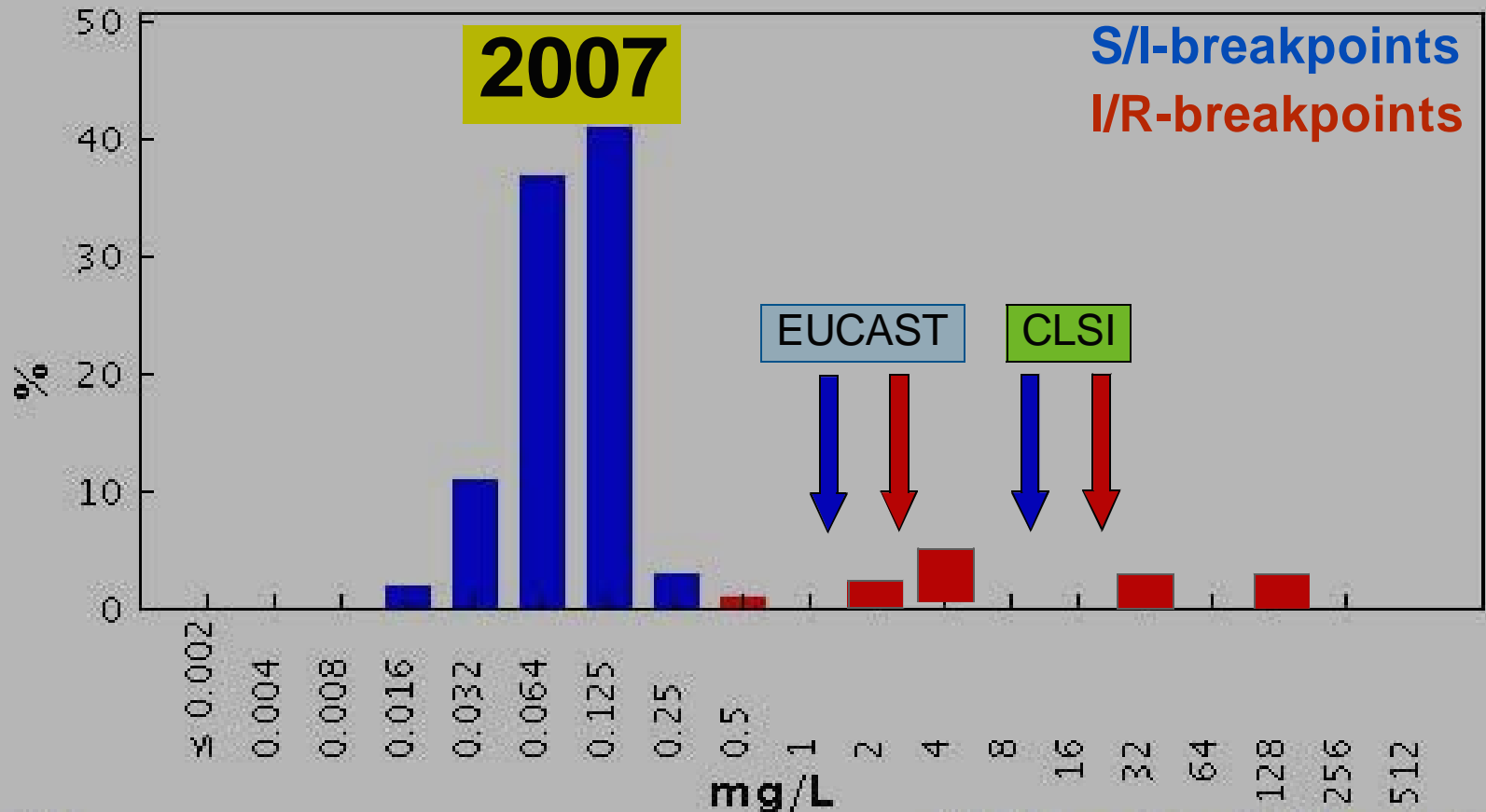
# Intégration progressive des concentrations EUCAST dans le communiqué CA-SFM

- **2005:** quinolones (cipro, moxi, norflo, levo, oflo), aminosides (amikacine)
- **2008:**  $\beta$ -lactamines (méropénème, ertapénème, imipénème azthréonam, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, céfépime, cefpirome)
- **2009:**  $\beta$ -lactamines (Pénicilline, ampicilline, amp/sulbactam, amoxicilline, ticarcilline, tic-ac clavulanique, pipéracilline, pip-tazobactam, mécillinam), chloramphénicol, tétracycline, minocycline, érythromycine, télithromycine, clindamycine, quinu-dalfopristine, trimethoprime, trim-sulfa, furanes, acide fusidique, métronidazole, rifampicine
- Linézolide, daptomycine, tigécycline

# Cefotaxime / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



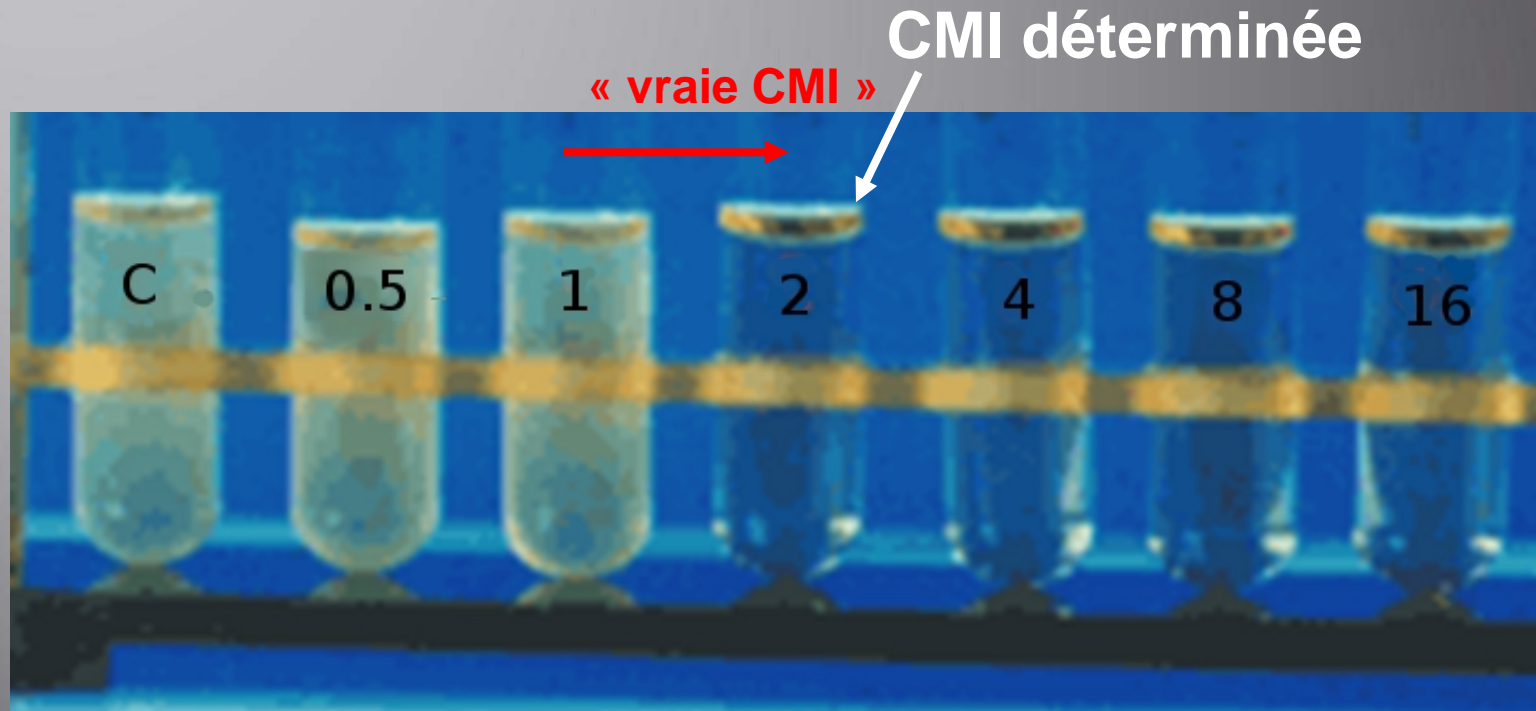
MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

6290 observations (12 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ - mg/L, R > - mg/L

# Autres changements

- ▣ Une seule méthode de référence (commune avec le CLSI)
  - CMI par microdilution en milieu liquide
  - à laquelle doivent se comparer toutes les techniques d'étude de sensibilité (E-test, diamètres disques, CMI automates)
  
- ▣  $\leq S; >R$  (CLSI:  $\leq S; \geq R$ )
  
- ▣ Abaissement des concentrations critiques

# CLSI, $R \geq$ et EUCAST $R >$ Juste pour faire différent?



EUCAST  $R > 1$  mg/L

→ Prend en compte toutes les souches avec une « vraie » CMI entre 1 et 2 mg/L sont R

CLSI :  $R \geq 2$  mg/L

→ Toutes les souches avec une « vraie » CMI entre 1 et 2 mg/L ne sont pas considérées comme R.

# Difficultés

- Antibiotiques manquants
  - Pristinamycine (concentrations critiques CA-SFM)
- Spécificités nationales:
  - Ampicilline/amoxicilline: 3 x 1g / j (IV ou oral) pour les pneumonies

# Tout n'est pas simple: diverses doses selon les pays

ciprofloxacin

<b>Dosage</b>	<b>BSAC UK</b>	<b>CA-SFM France</b>	<b>CRG Netherlands</b>	<b>DIN Germany</b>	<b>NWGA Norway</b>	<b>SRGA Sweden</b>
<b>Most common dose</b>	500 x 2 oral 400 x 2 iv	500 x 2 oral 200 x 2 iv	250 x 2 oral 200 x iv	500 x 2 oral 200 x 2 iv	200-400 x 2 oral 400 x 2 iv	500 x 2 oral 400 x 2 iv
<b>Maximum dose schedule</b>	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 2 iv	data pending	750 x 2 oral 400 x 3 iv
<b>Available formulations</b>	oral, iv	oral, iv	oral, iv	oral, iv	oral, iv	oral, iv

# Autres problèmes

- **Systemes automatisés:** retard à l'application des recommandations EUCAST dans les automates (disponibilité des galeries)
  - La plupart des industriels sont prêts fin 2010 ou le seront début 2011.
- **Méthode des disques:** nouveaux critères rapidement appliqués
- **Mise en œuvre progressive:** mélange de concentrations critiques CA-SFM et EUCAST



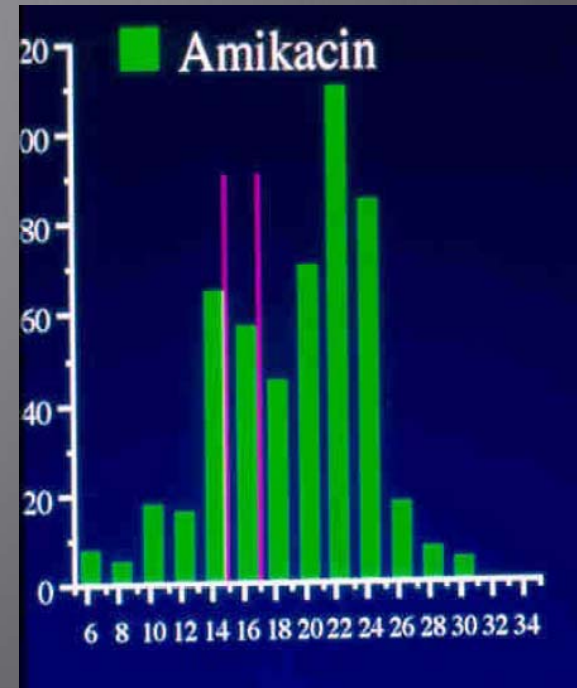
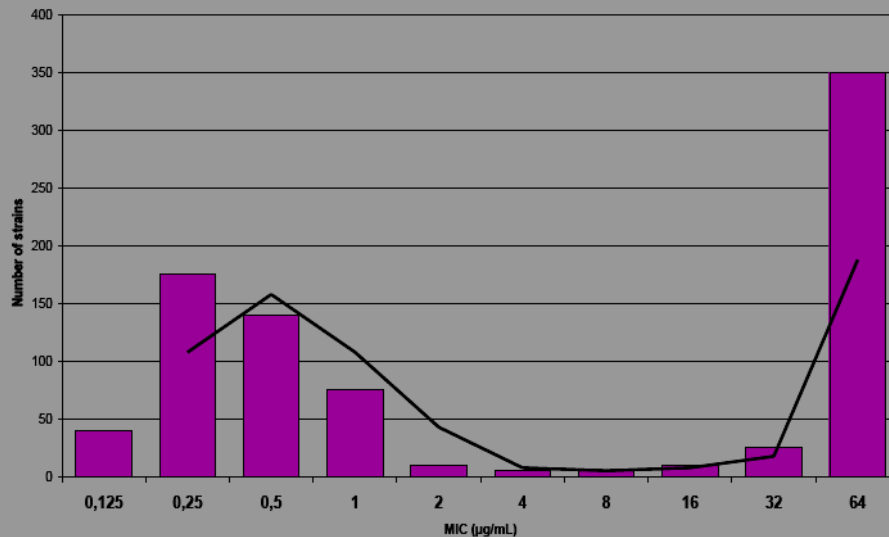
# Où en sont les industriels?

Manu- facturer	AST system	EUCAST bp:s	Exceptions	EUCAST Expert rules	EUCAST terminology S</R>, -, IE
bioMérieux	Vitek 2	Yes, EUCAST update in June 2010, update Q1 2011.	<b>No strept panel.</b> <b>Some bp not EUCAST.</b> <b>Bpts missing:</b> AMP/SUL Nitrofurantoin Rifampicin Ofloxacin Cotrimoxazole HLAR (enterococci)		No: S</R> No: -, IE
bioMérieux	ATB Expression miniAPI	Yes, July 2010	131 of 159 tests strictly follow EUCAST 2008. Some antibiotics that are missing in EUCAST tables or displayed as “-“ or “IE” are included.	Yes, July 2010	Yes: S</R> (For most tests MIC values are not reported) No: -, IE
Giles Scientific	Biomic V3	Yes		Late 2010	No: S</R> ??: -, IE

# ABAISSEMENT DES VALEURS DE CONCENTRATION CRITIQUE

# L'impact des changements de Cc dépend de la distribution de population

## Tetracycline (*S. aureus*)



*S. aureus*

# Exemples de concentrations critiques (Entérobacteries)

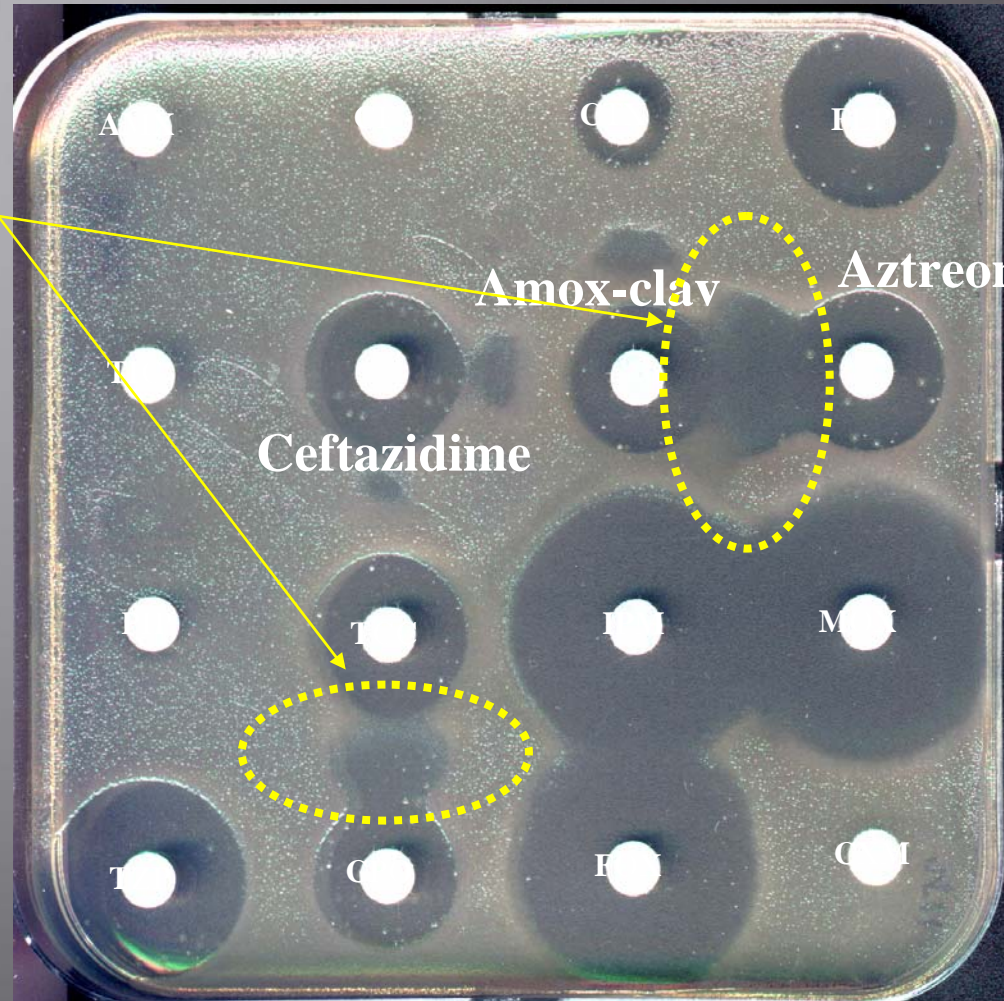
Antibiotique	Comité		
	CA-SFM (avant 2008)	CLSI (2010)	EUCAST (2010) CA-SFM (2010)
Ciprofloxacine	$\leq 1 - > 2$	$\leq 1 - \geq 4$	$\leq 0.5 - > 1$
Amikacine	$\leq 8 - > 16$	$\leq 16 - \geq 64$	$\leq 8 - > 16$
Céfotaxime	$\leq 4 - > 32$	<b><math>\leq 1 - \geq 4</math></b> (2009: $\leq 8 - \geq 64$ )	<b><math>\leq 1 - &gt; 2</math></b>
Ceftazidime	$\leq 4 - > 32$	$\leq 4 - \geq 16$ (2009: $\leq 8 - \geq 32$ )	$\leq 1 - > 4$
Imipénème	$\leq 4 - > 8$	$\leq 1 - \geq 4$ (2009; $\leq 4 - \geq 16$ )	$\leq 2 - > 8$

# Entérobactéries et BLSE?

- ▣ Les concentrations critiques ont beaucoup baissé (4/32 à 1/2 pour le céfotaxime)
- ▣ Cet abaissement est-il suffisant pour garantir une forte probabilité de succès thérapeutique en cas d'infection par entérobactérie BLSE?

# *E. coli* CTX-M-15

Synergie entre  
C3G/aztreonam  
et acide clavulanique



# CMI des $\beta$ -lactamines pour diverses BLSE

BLSE	CMI (mg/L)			
	Céfotaxime	Ceftazidime	Céfépime	Aztréonam
CTX-M-1	64	0.5	16	16
CTX-M-15	256	128	32	128
CTX-M-16	16	8	2 (2)	8
TEM-3	2 (2)	8	0.5	1
SHV-2	1	8	0.5	0.5

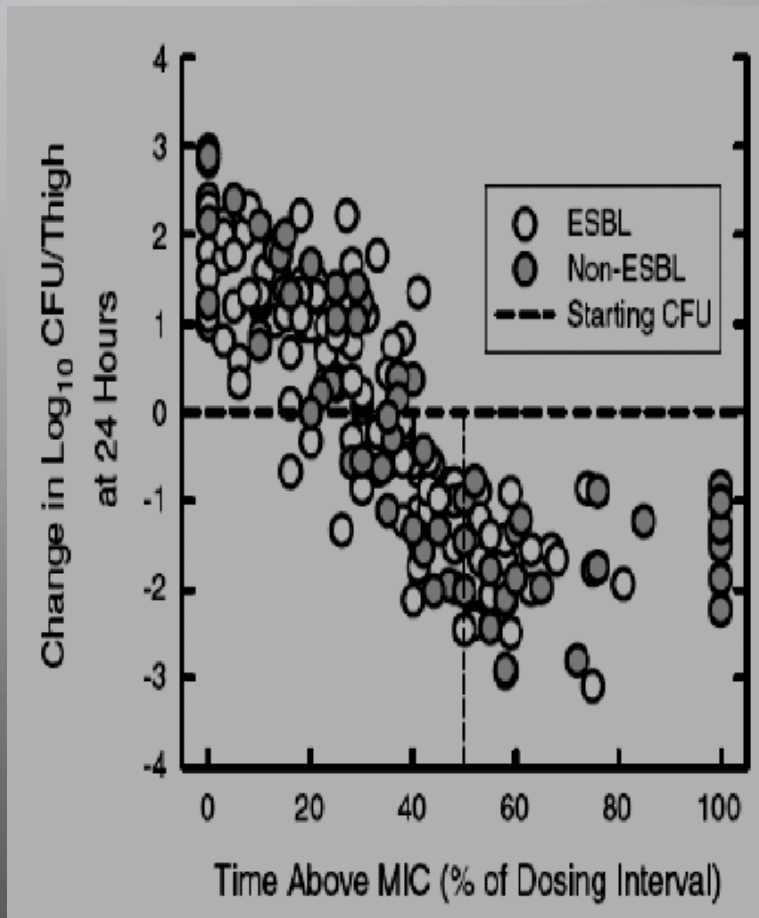
R, I, S

QUELLE APPROCHE A CONDUIT  
À FIXER DES  
CONCENTRATIONS CRITIQUES  
BASSES?

Le mécanisme de résistance  
change-t-il quelque chose  
(ESBL+ ou -)?



# Modèle d'infection de la cuisse chez la souris pour l'évaluation de l'activité des C3G selon la CMI



Le % T>CMI est prédictif de l'activité des céphalosp. 3ème-4ème génération contre les EB ESBL+ ou ESBL-

La CMI d'une  $\beta$ -lactamine pour une bactérie BLSE+ peut-être utilisée pour prédire l'issue clinique selon les modèles PK/PD

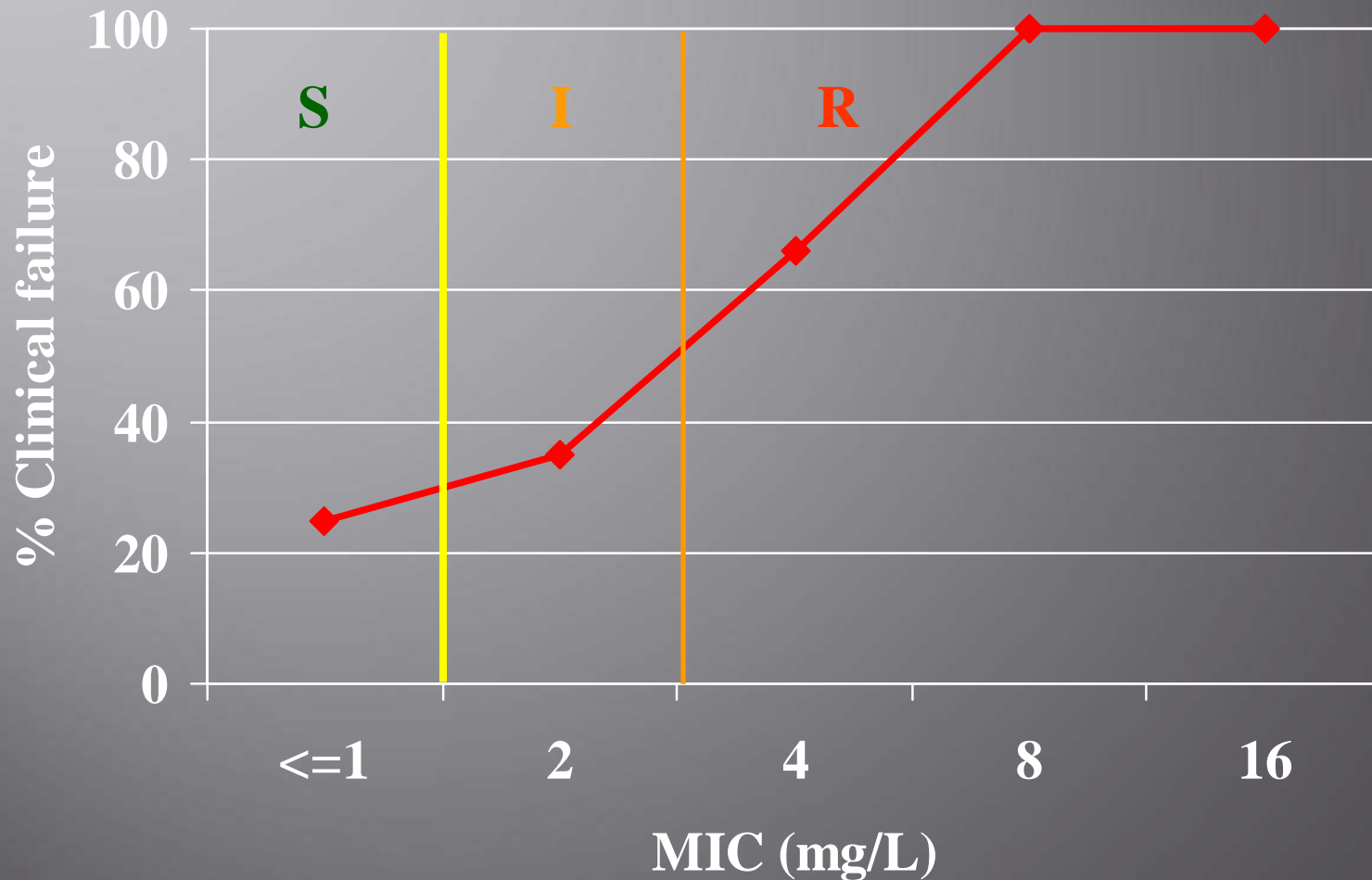
# Simulations de Monte-Carlo et « Target Attainment Rates » (TAR) pour la ceftriaxone (2g/24h)

MIC (mg/L)		TAR at T>MIC rates of				
		20%	30%	40%	50%	60%
0.25		100	100	97	55	6
0.5		100	100	72	9	0
1.0	<b>S</b>	100	90	16	0	0
2.0	<b>I</b>	99	29	1.0	0	0
4.0	<b>R</b>	54	0	0	0	0

EUCAST Breakpoints

TAR avec T>CMI 30% (pour Ceftriaxone) pour un effet statique ou une décroissance d'un log est considéré comme prédictif du succès chez les patients

# Echecs cliniques avec les céphalosporines de 3ème génération contre les bactéries productrices de BLSE



# Règle d'interprétation BLSE

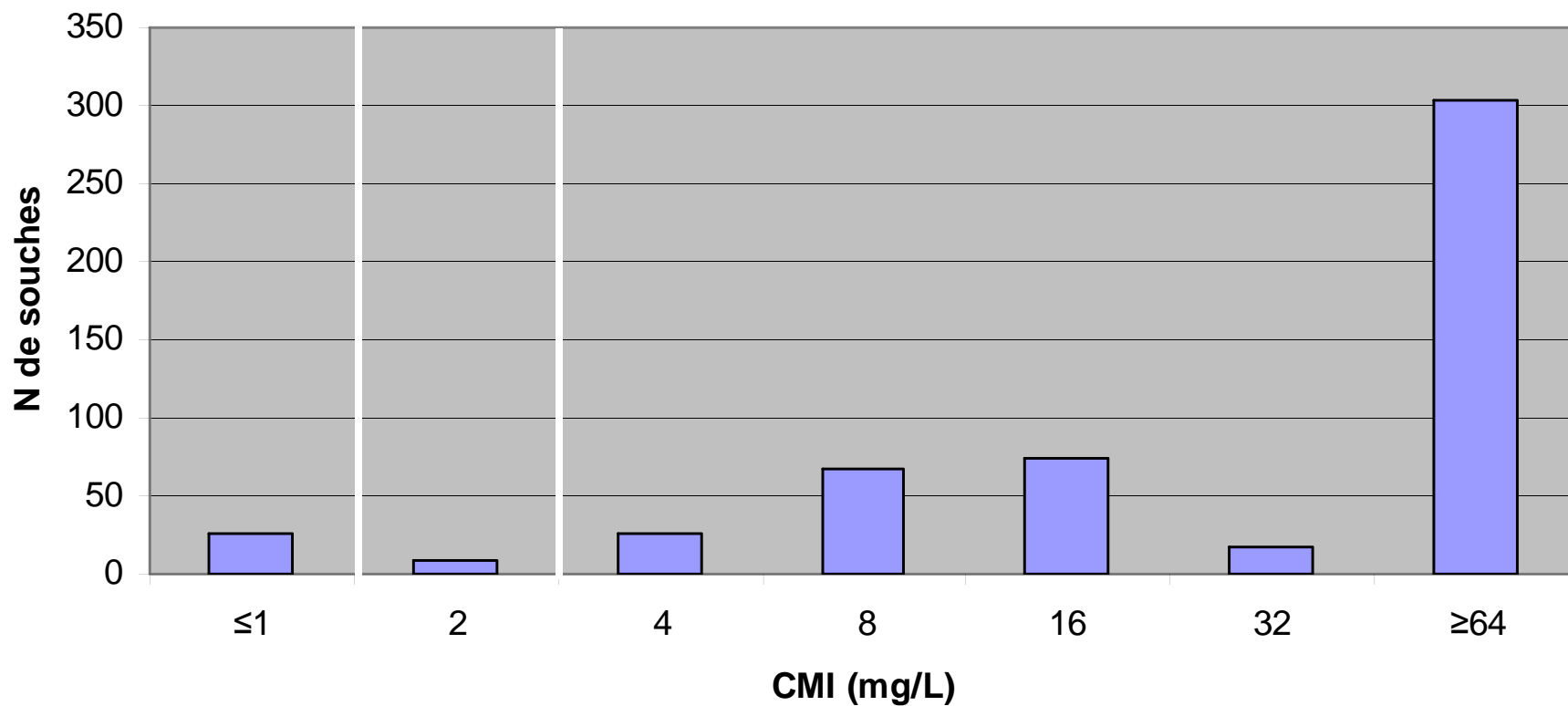
- ▣ Peu de preuves qui supportent cette règle après l'abaissement des Cc
- ▣ Les résultats *in vitro*, expérimentaux et cliniques sont en faveur de: « rapporter comme trouvé ». Mais peu de data cliniques (rétrospectif)

. Révision EUCAST de la règle (« report as found »)

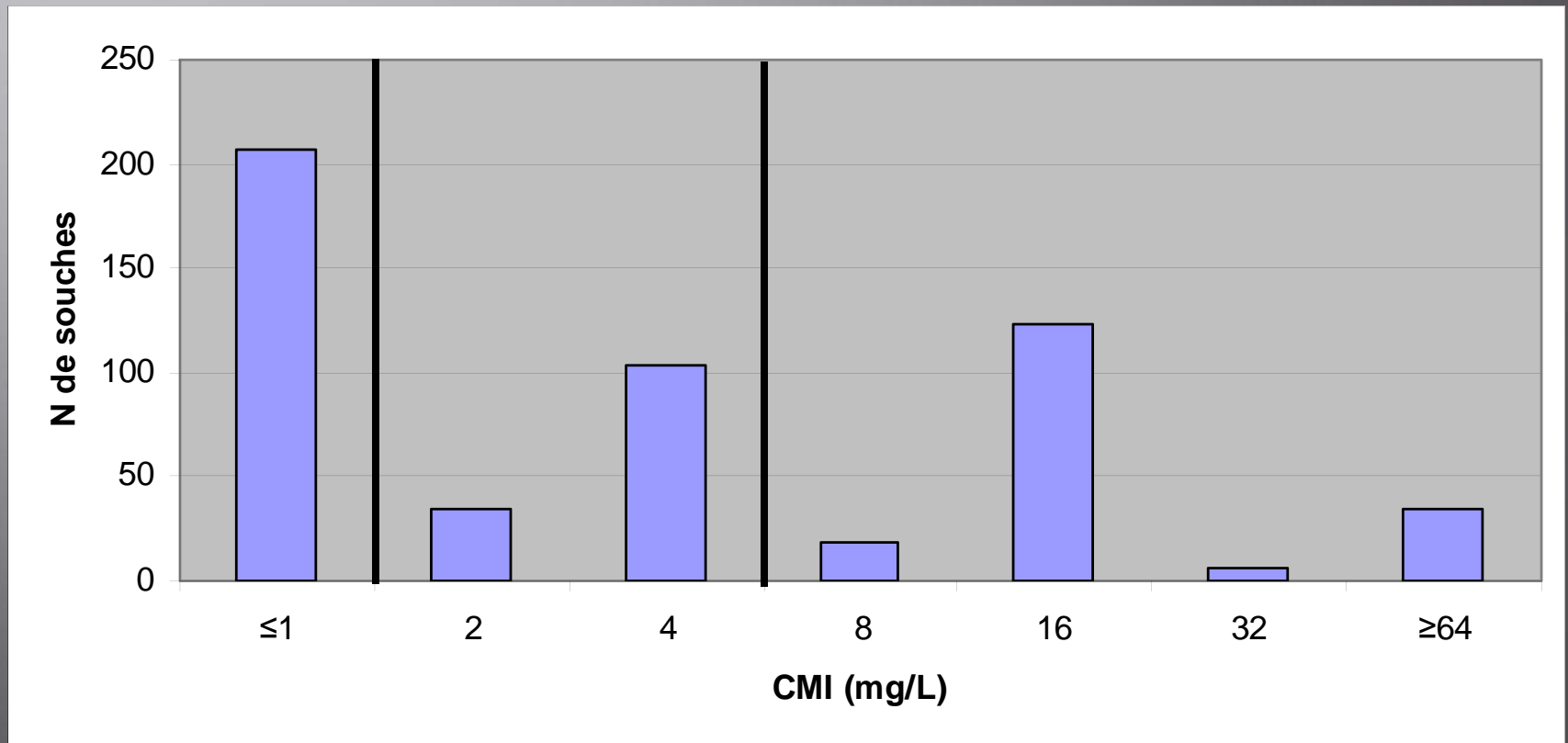
(Attention: la détection de BLSE est nécessaire pour le contrôle des épidémies)

QUEL IMPACT DU CHANGEMENT  
POUR LES CÉPHALOSPORINES DE  
3ÈME GÉNÉRATION?

# CMI du céfotaxime pour les *E. coli* producteurs de BLSE (n=525, CHU de Caen)



# CMI de la ceftazidime pour les *E. coli* producteurs de BLSE (n=525, CHU de Caen)



# *E. coli* (n=19968, CHU de Caen): Prévalence de la résistance avant et après l'EUCAST

Antibiotique		%S	% I+R
Céfotaxime			
	Interprété BLSE	97,4	2,6
	≤1 (S) >2 (R) <b>EUCAST/CLSI</b>	97,5	2,5
Ceftazidime			
	Interprété BLSE	97,4	2,6
	≤1 (S) >4 (R) <b>EUCAST</b>	98,4	1,6



# *K. pneumoniae*: Prévalence de la résistance avant et après EUCAST

Antibiotique		%S	% I+R
Céfotaxime			
	Interprété BLSE	94.3	5.7
	≤1 (S) >2 (R) <b>EUCAST/CLSI</b>	95.1	4.9
Ceftazidime			
	Interpreted (interpretive reading)	94.3	5.7
	≤1 (S) >4 (R) <b>EUCAST</b>	94.7	5.3

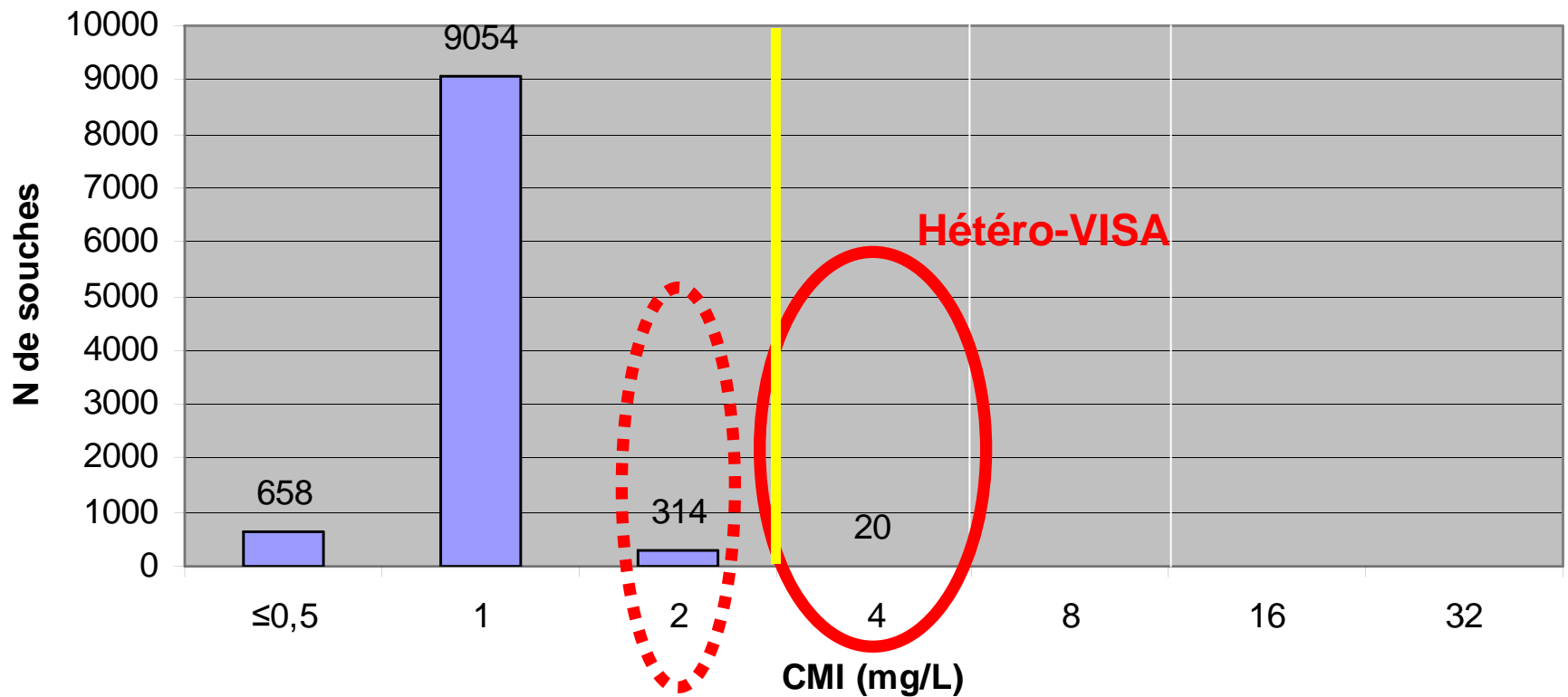
# Pas de règle d'interprétation, mais...

- ▣ Connaître la CMI de LA céphalosporine utilisée par le clinicien (pas d'équivalence)
- ▣ Céfotaxime=ceftriaxone?
- ▣ Possibilité d'utiliser de fortes doses de céphalosporines
- ▣ Pas de règle pour carbapénémase: mais pas de possibilité d'augmenter fortement les posologies

# *Staphylococcus spp*

<b>Antibiotique</b>	<b>CA-SFM 2003 S≤/R&gt; (mg/L)</b>	<b>EUCAST/ CA-SFM 2010</b>
<b>Ofloxacine</b>	<b>1 / 4</b>	<b>1 / 1</b>
<b>Erythromycine</b>	<b>1 / 4</b>	<b>1 / 2</b>
<b>Lincomycine</b>	<b>2 / 8</b>	<b>2 / 8</b>
<b>Genta/Tobramycine</b>	<b>4 / 8</b>	<b>1 / 1</b>
<b>Vancomycine</b>	<b>4 / 16</b>	

# CMI de la vancomycine pour *S. aureus* (n=10.046, CHU de Caen)



Nouvelle concentration critique vancomycine EUCAST R >2 mg/L

# Résultats et conclusion

238 tests

- ▣ Sensibilité 97%, spécificité 100%, VPP 100%, VPN 89,5%
- ▣ Trois isolats avec un gène inductible *erm(A)* : tests ICR faussement négatifs (CMI VITEK2 0,5 mg/l).
- ▣ Sept isolats avec un gène *erm(A)*: initialement testés "S", (CMI de E = 1 mg/l), trouvés R inductibles par le test.
  - Alternative au test par diffusion
  - permet de détecter des résistances d'expression faible ou tardive
  - Test inclus sur les galeries

Avant



Après

[www.eucast.org](http://www.eucast.org)

Uderzo, Eds Dupuis