



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



FACULTÉ
DE MÉDECINE

Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences?

Dr Raphaël Lepeule

Unité Transversale de Traitement des Infections

GHU - Henri Mondor

Antibiogramme et concentrations critiques

Antibiogramme =

positionner des **concentrations minimales inhibitrices** (CMI), (macrodilution, microdilution, bandelettes a gradient),
ou des **diamètres** (diffusion en milieu gélose),

en regard de **concentrations** ou diamètres dits **critiques**

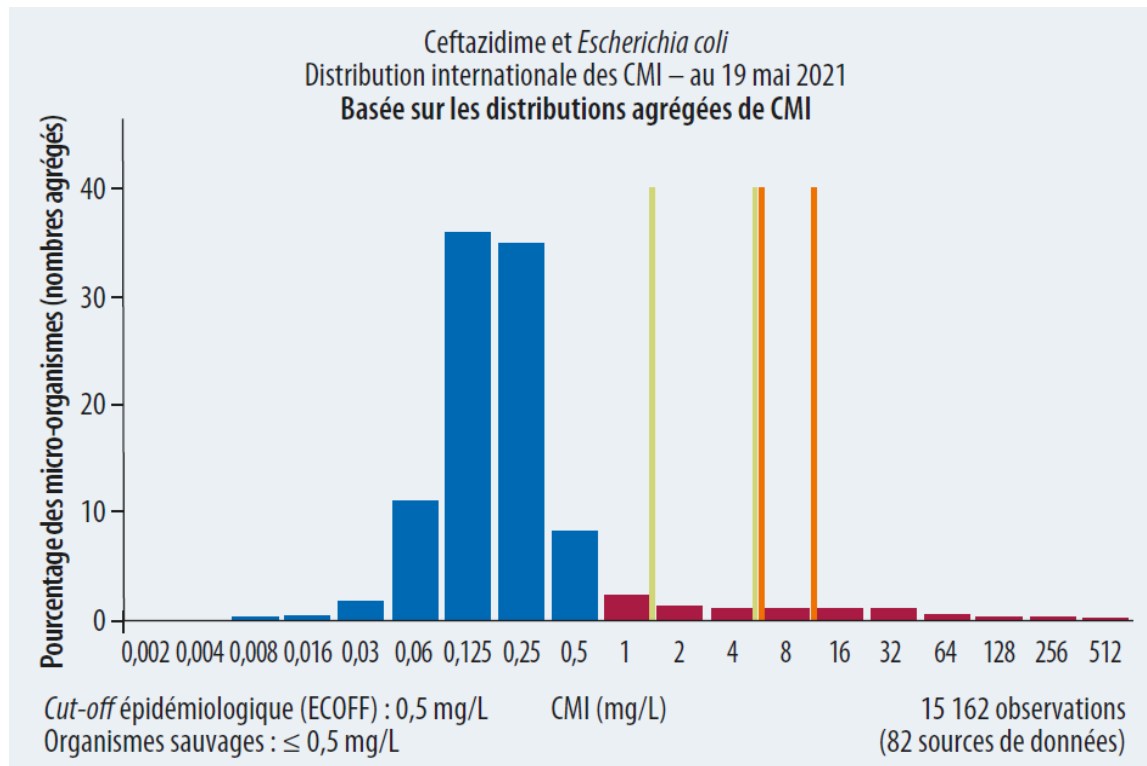
Détermination des concentrations critiques

Approche bactériologique: *ECOFF*

Approche pharmacodynamique : PK/PD

Approche clinique: valeurs de CMI seuil au-delà desquelles l'échec est probable.

Concentrations critiques « bactériologiques »



$ECOFF = 0,5$ mg/L

CC cliniques = 1 et 4

CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

Concentrations critiques « PK/PD »

La "logique PK/PD" des breakpoints

Infections expérimentales animales

- Choix du modèle animal
- Déterminer le paramètre PK/PD d'intérêt :
 - plusieurs posologies
 - plusieurs fractionnements des doses
 - plusieurs voies d'administration
 - plusieurs genres bactériens
 - plusieurs niveaux de sensibilité (CMI)

- paramètre clé
- sa valeur seuil minimale requise (bactériostase, bactéricidie ; 1 log, 2 logs...)

... et chez l'Homme

- Pharmacocinétique :
 - plusieurs posologies
 - plusieurs voies d'administration
- Bactériologie :
 - choix des bactéries ?
 - grandes études épidémiologiques
 - fourchette des CMI testées

- Simulations de Monte-Carlo
Probability of target attainment (PTA)

Un antibiotique, selon ses modalités de bactéricidie dynamique, est :

Temps-dépendant

Concentration-dépendant

Les paramètres PK/PD pertinents, potentiellement prédictifs de l'efficacité et/ou de la prévention de la résistance sont :

% T > CMI

PIC/CMI

ASC/CMI

Ces paramètres deviennent prédictifs à la condition qu'ils atteignent des **prérequis**, a minima, en fonction de la CMI

ASC/CMI = 600 (glycopeptides)
PIC/CMI = 10 (aminosides)

La valeur de ce prérequis est en fonction de l'**effet anti-bactérien** demandé à l'antibiotique

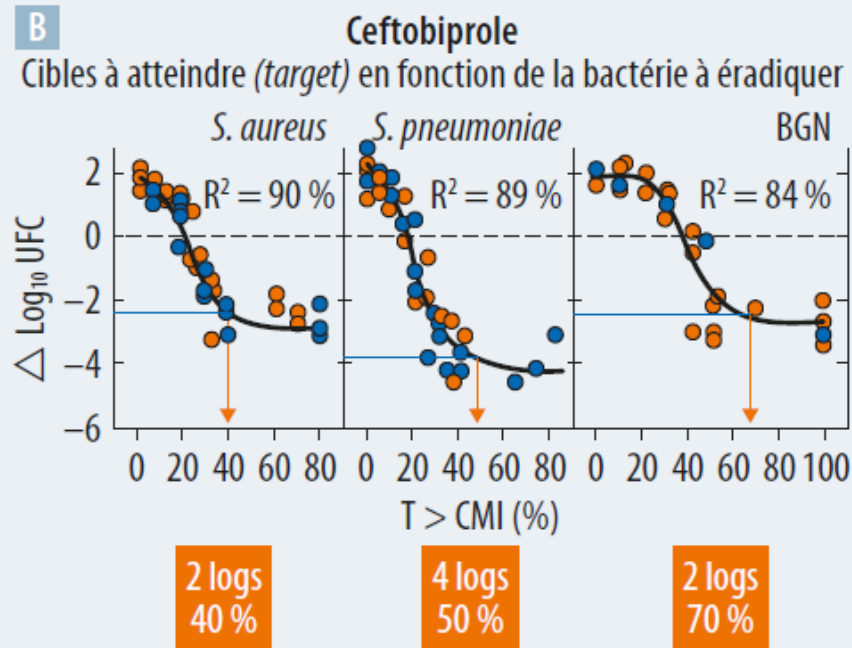
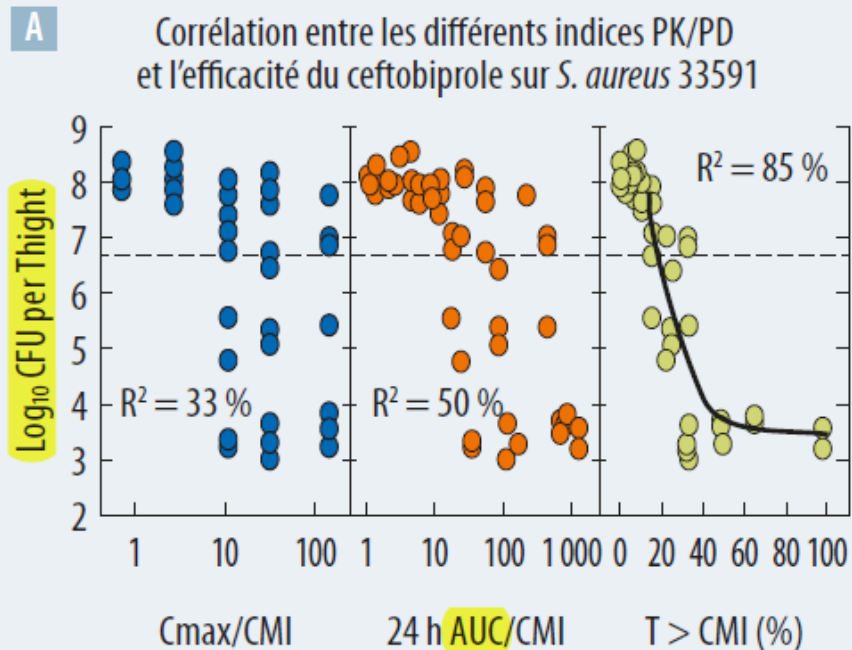
$T > CMI = x\%$ de l'intervalle (bêta-lactamines), x fixé par :

Bactériostatique ?

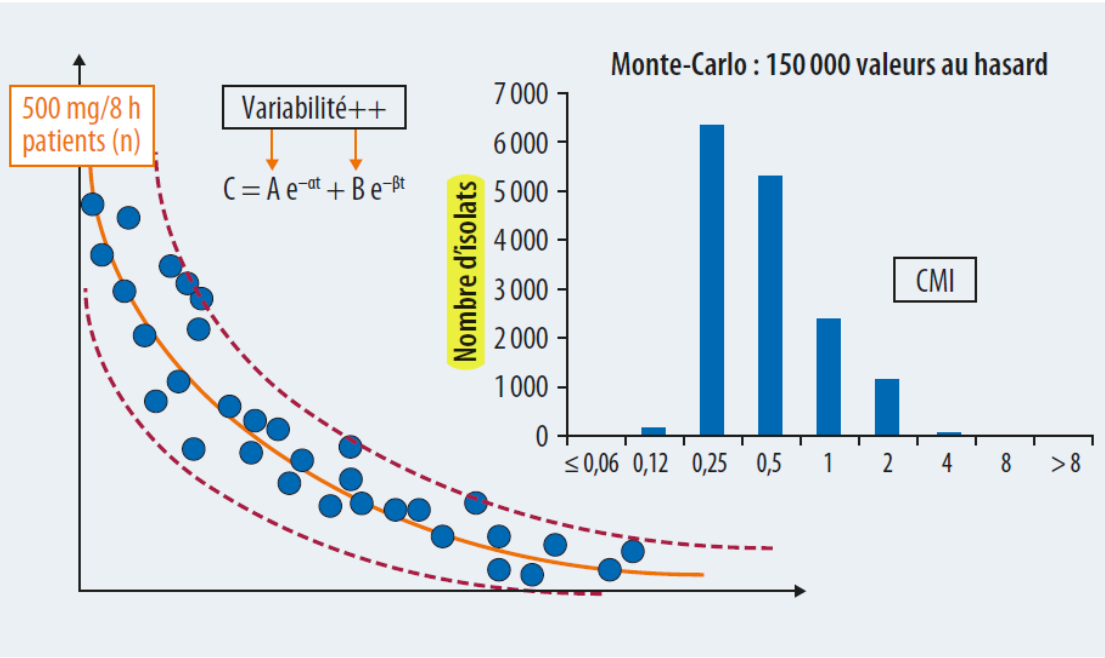
1 log bactéricidie ?

2 logs bactéricidie

Concentrations critiques « PK/PD »

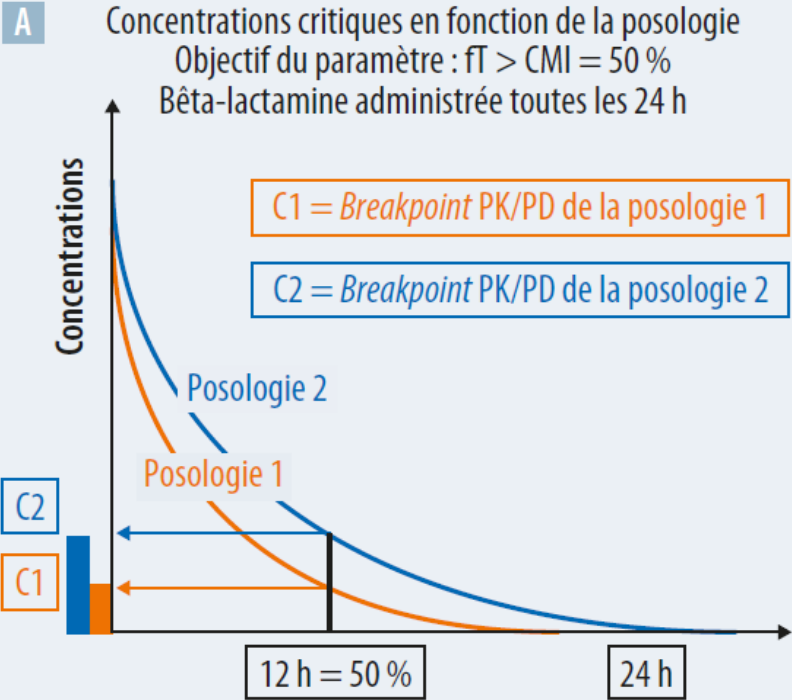


Concentrations critiques « PK/PD »



- Simulation de Monte-Carlo
- PTA (probability of target attainment) > 90%
- Pour chaque CMI et pour une posologie donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD

Concentrations critiques « PK/PD »



- C1 : CC Sensible à posologie standard
- C2 : CC Sensible à forte posologie

Concentrations critiques « cliniques »

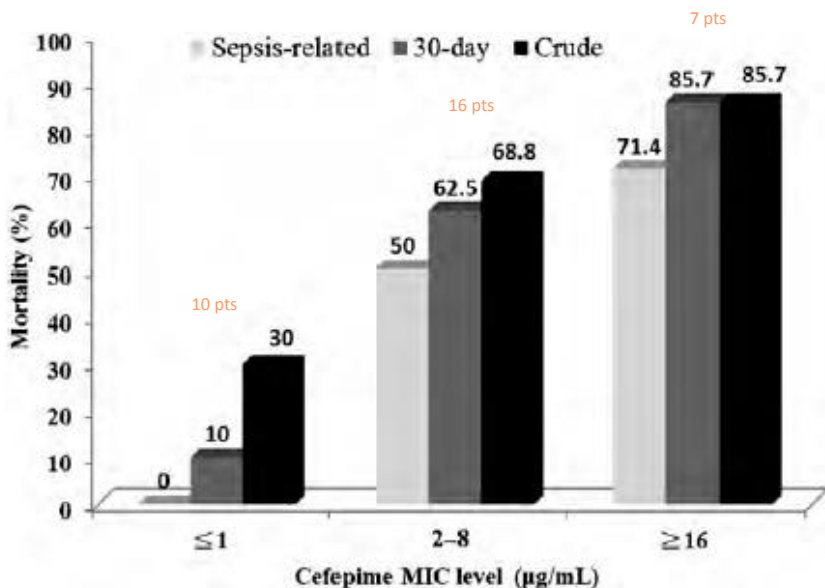


Figure 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy (n=33) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Etude rétrospective, bactériémies à E-BLSE, comparaison céfépime vs carbapénèmes

33 patients traités par céfépime (18 *E. cloacae*, 8 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*)

⇒ BP CLSI = 8 mg/l

⇒ nouveau BP clinique = 1 mg/l

Concentrations critiques « cliniques »

Analyse de 5 études publiées :

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC \leq 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

Concentrations critiques « cliniques »

Simulation de Monte Carlo: infection chez l'Homme

Table 2. Monte Carlo simulation of ceftriaxone: percentage of 10 000 patients attaining indicated pharmacokinetic/pharmacodynamic exposure target

Ceftriaxone 2g/j

	%T > MIC with 2 g every 24 h			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	99
2	100	99	93	74
4	87	58	25	6
8	8	1	0	0
16	0	0	0	0

*Ardes, Clin Microbiol Infect 2003
Dudley, Curr Opin Microbiol 2000*

Définition de l'ancienne catégorie 'I'

“A microorganism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with **uncertain therapeutic effect**. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites **where the drugs are physiologically concentrated** or when a **high dosage of drug can be used**; it also indicates a **buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors** from causing major discrepancies in interpretations.”

Définitions de l'ancienne catégorie 'I'

1. **uncertain therapeutic effect** (pharmacology/microbiology) } *ECOFF*
 2. **where the drugs are physiologically concentrated**
(pharmacokinetics)
 3. **when a high dosage of drug can be used**
(pharmacology/toxicology)
 4. **a buffer zone to prevent technical errors ...**
(methodology)
- Sensible à forte exposition
- Zone d'incertitude technique

Nouvelle définition du '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, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Nouvelle définition du '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, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Nouvelle définition du '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, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

1^{ère} conséquence : ZIT

= Zone d'Incertitude Technique

= *Area of Technical Uncertainty (ATU)* de l'EUCAST

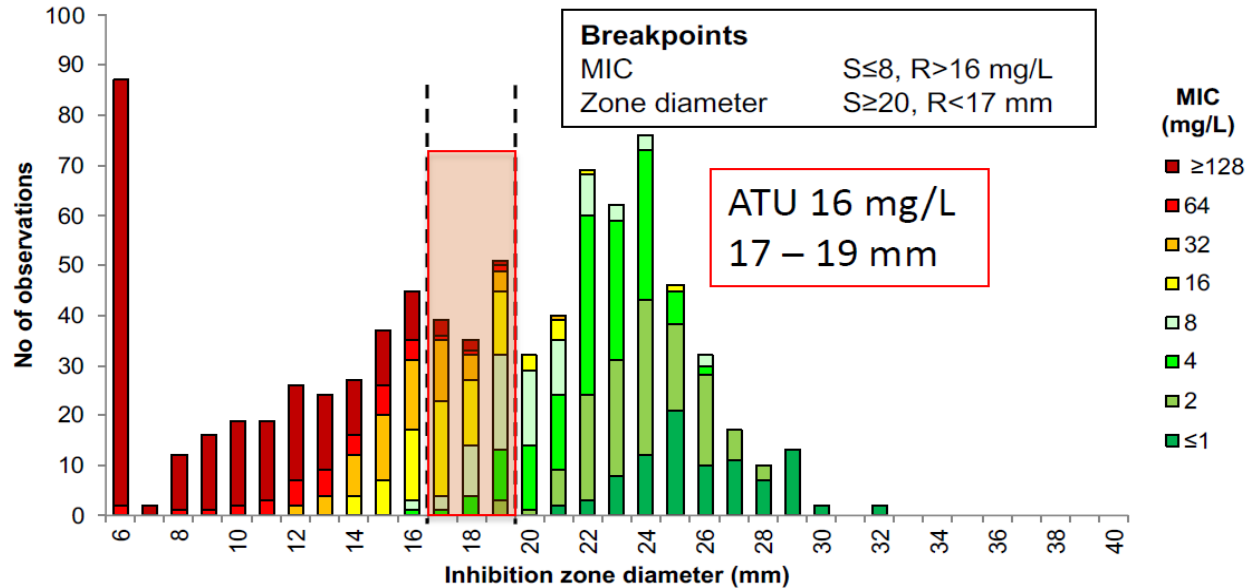
The warnings are typically in the form of a defined **MIC or inhibition zone interval** (overlap between susceptible and resistant organisms) where interpretation is uncertain. The warning is between the AST system and the laboratory and the laboratory needs to decide how to react to the warning.

Variabilité technique

- Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage
- Lorsque la valeur critique coupe une population résistante ou lorsque les distributions de CMI ou de diamètres d'inhibition des populations sauvages et résistantes sont contiguës voire partiellement superposées
- Lorsqu'il existe des problèmes de lecture inévitables

Exemple de ZIT

**Piperacillin-tazobactam 30-6 µg vs. MIC
Enterobacterales, 531 isolates (840 correlates)**



Quels couples 'Bactérie-ATB' concernés ?

Enterobacterales

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Amoxicilline-Acide clavulanique	8	8	-	19	19	19-20
Pipéracilline-Tazobactam	8	16	16	20	17	17-19
Ceftaroline	0,5	0,5	-	23	23	22-23
Ciprofloxacine	0,25	0,5	-	25	22	22-24

Pseudomonas spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Pipéracilline	0,001	16	-	50	18	18-19
Pipéracilline-Tazobactam	0,001	16	-	50	18	18-19
Ceftazidime-Avibactam	8	8	-	17	17	16-17
Colistine	2	2	4			

Staphylococcus spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Céfotaxime (dépistage), <i>S. epidermidis</i>				25	25	25-27
Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1	2	-	20	17	19-20
Ceftaroline (pneumonie), <i>S. aureus</i>	1	1	-	20	20	19-20
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2	2	-	17	17	16-17

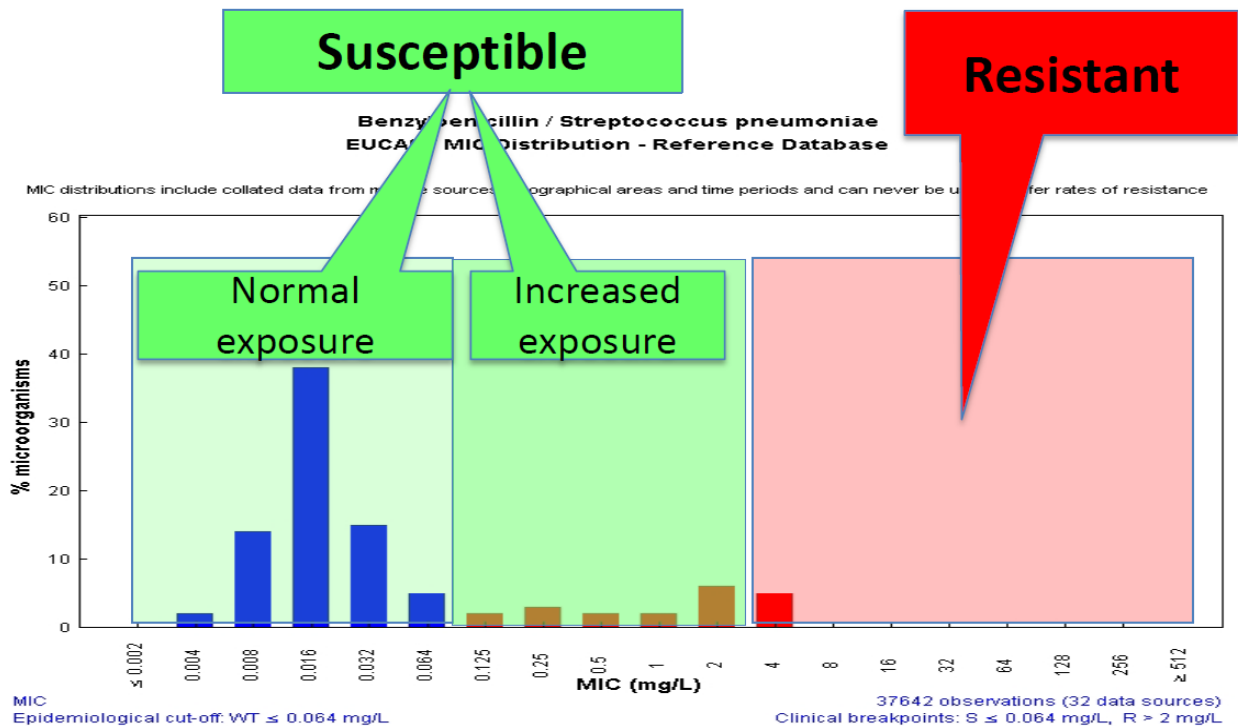
Haemophilus spp.

ATB	Concentrations critiques (mg/L)			Diamètres critiques (mm)		
	S≤	R>	ZIT	S≥	R<	ZIT
Pipéracilline-Tazobactam	0,25	0,25	-	27	27	24-27
Céfépime	0,25	0,25	-	28	28	28-33
Céfotaxime	0,12	0,12	-	27	27	25-27
Cefpodoxime	0,25	0,25	-	26	26	26-29
Ceftriaxone	0,12	0,12	-	32	32	31-33
Céfuroxime, IV	1	2	2	27	25	25-27
Céfuroxime, PO	0,001	1	-	50	27	25-27
Imipénème	2	2	-	20	20	16-19

Que rendre ?

- Dans un premier temps, signaler au clinicien que le résultat se situe en ZIT
- Puis choisir l'une ou l'autre des alternatives en fonction du contexte (hémoculture ou urine, nombre d'autres antibiotiques restant actifs, place de l'antibiotique concerné dans l'arsenal thérapeutique, sévérité de la pathologie, dialogue bactério-clinique...) :
 - Répéter le test si erreur possible
 - Utiliser un test alternatif (CMI, test génotypique) si pertinent
 - Inclure la ZIT dans le rapport

Nouvelles définitions



2^{ème} conséquence : ↑ posologies

Les phénotypes sauvages de certaines espèces ne sont sensibles à certains antibiotiques qu'à fortes doses (catégorisées *a minima* « sensible à forte dose »). **Ne jamais rendre ces bactéries sensibles à dose standard aux ATB concernés.**

Organism type	Pathogen	Antibiotics default (1)
Gram-positive organisms	<i>Staphylococcus spp.</i>	Ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin Imipenem Levofloxacin
	<i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus groups A, B, C and G</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloxacin Cefazolin, intravenous cefuroxime Imipenem
Gram-negative organisms	<i>Enterobacterales</i>	
Other	<i>Morganella morganii, Proteus spp. and Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin, ticarcillin/clavulanic acid, cefepime, ceftazidime, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin and levofloxacin
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Trimethoprim/sulfamethoxazole Ciprofloxacin Amoxicillin oral, amoxicillin/clavulanic acid oral and cefuroxime oral
	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Cefuroxime oral Amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, doxycycline, chloramphenicol and trimethoprim/sulfamethoxazole

Fortes posologies ?

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Benzylpénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV		Méningites : Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI \leq 0,06 mg/L sont sensibles Pneumonie à <i>S. pneumoniae</i> : les concentrations critiques sont fonction de la posologie : Pour une dose de 1,2 g (2 MU) x 4 IV, les souches de CMI \leq 0,5 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 (4 MU) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV, les souches de CMI \leq 1 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI \leq 2 mg/L sont sensibles
Ampicilline	2 g x 3 IV	2 g x 4 IV		Méningites : 2 g x 6 IV Non-disponible en France.
Ampicilline-sulbactam	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 3 IV	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 4 IV		Non-disponible en France.
Amoxicilline IV	1 g x 3-4 IV En révision	2 g x 6 IV		Méningites : 2 g x 6 IV Jusqu'à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections IV dans certaines indications (notamment méningites).
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg -1 g x 3	0,5 g x 3 oral	
Amoxicilline-acide clavulanique	(1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3-4 IV En révision	(2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3 IV		

Fortes posologies ?

Pénicillines	Posologie standard	Fortes posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Amoxicilline-acide clavulanique oral	(0,5 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3	(0,875 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3	(0,5 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3 oral	
Piperacilline	4 g x 3 IV	4 g x 4 IV, perfusion de 3h		Fortes posologie pour les infections sévères.
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 3 IV x 4 IV ou x3 en perfusion de 4h	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV en perfusion de 3h		Une posologie plus faible de (4g pipéracilline +0.5g tazobactam) x3 est adaptée à certaines infections telles les IU compliquées, les infections intra-abdominales et les infections du pied diabétique, mais inadaptée aux infections liées à des souches résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.
Ticarcilline	3 g x 4 IV	3 g x 6 IV		
Ticarcilline- acide clavulanique	(3 g ticarcilline + 0,1 0,2 g acide clavulanique) x 4 IV	(3 g ticarcilline + 0,1 0,2 g acide clavulanique) x 6 IV		
Témocilline	2g x2 IV	2g x3 IV		La dose 2g x2 peut être utilisée dans le traitement des IU non compliquées dues à des bactéries hébergeant des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.
Phénoxyéthylpenicilline	0,5-2 g x 3-4 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-		
Oxacilline	1 g x 4 IV	1 g x 6 IV		
Cloxacilline	0,5 g x 4 oral ou 1 g x 4 IV	1 g x 4 oral ou 2 g x 6 IV		

Fortes posologies ?

Céphalosporines	Posologie standard	Fortes posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Céfadroxil	0,5-1 g x 2 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,5 - 1 g x 2 oral	
Céfalexine	0,25-1 g x 2-3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,25 - 1 g x 2 - 3 oral	
Céfazoline	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		
Céfépime	1 g x 3 ou 2 g x 2 IV	2 g x 3 IV		
Céfiderocol	2g x 3 en perfusion de 3h	-		
Céfixime	0,2-0,4 g x 2 oral	-	0,2 - 0,4 g x 2 oral	
Céfotaxime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		Méningites : 2 g x 4 IV S. aureus : 2 g x 3 IV
Cefpodoxime	0,1-0,2 g x 2 oral	-	0,1 - 0,2 g x 2 oral	
Ceftaroline	0,6 g x 2 IV sur 1 heure	0,6 g x 3 IV sur 2 heures		<i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI's égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie.
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV		
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures			
Ceftibuten	0,4 g x 1 oral	-		Non-disponible en France.
Ceftobiprole	0,5 g x 3 IV sur 2 heures	-		
Ceftolozane-tazobactam (infections intra-abdominales ou urinaires)	(1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		
Ceftolozane-tazobactam (pneumonies nosocomiales y compris PAV)	(2 g ceftolozane + 1 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		
Ceftriaxone	2 g x 1 IV	2 g x 2 IV ou 4 g x 1 IV		Méningites : 4 g x 1 IV S. aureus : 2 g x 2 IV Non-complicquée : 0,5- 1g IM en dose unique
Céfuroxime IV	0,75 g x 3 IV	1,5 g x 3 IV		
Céfuroxime oral	0,25 x 2 oral	0,5 g x 2 oral	0,25 g x 2 oral	

Fortes posologies ?

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ertapénème	1 g x 1 IV sur 30 minutes	-		
Doripénème	0,5 g x3 IV sur 1h	1g x3 IV sur 1h		Non-disponible en France.
Imipénème	0,5 g x 4 IV sur 30 minutes	1 g x 4 IV sur 30 minutes		
Imipénème - relebactam	(0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam) x 4 IV en perf. 30 min.	-		
Méropénème	1 g x 3 IV sur 30 minutes	2 g x 3 IV sur 3 heures		Méningites : 2 g x 3 IV sur 30 minutes (ou 3 heures)
Méropénème-vaborbactam	(2 g méropénème + 2 g vaborbactam) x 3 IV sur 3 heures			

Fortes posologies ?

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacin	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloracin	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofoxacin	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloxacin	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfoxacin		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacin	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

Comment rendre ?

Antibiogrammes « classiques » : exemple d'un *E. coli*

SIL	Compte-rendu / serveur de résultats		
S	Cefotaxime		sensible à dose standard
I	Piperacilline-tazobactam CMI (microdilution)	0,5 mg/L	sensible à forte dose
R	Amoxicilline		résistant

En cas de cystite non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard.

Les posologies (doses standard et fortes doses) à partir desquelles ces concentrations ont été établies, sont consultables sur le site intra-HUS à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Modalités d'administration et posologies.

Questions en suspens ?

- Problème de compréhension par les non-spécialistes avec des conséquences potentiellement importantes (ex. *P. aeruginosa* : CAZ I et MEM S)
- Rendre SDD (*susceptible dose-dependent*) (comme le CLSI) plutôt que I « sensible forte dose » (ou S* ou S+) :

intermediate (I) – a category defined by a breakpoint that includes isolates with MICs or zone diameters within the intermediate range that approach usually attainable blood and tissue levels and/or for which response rates may be lower than for susceptible isolates; NOTE: The intermediate category implies clinical efficacy in anatomical sites where the drugs are physiologically concentrated. An I with a “^” in Tables 2 indicates agents that have the potential to concentrate at an anatomical site. The I category also includes a buffer zone for inherent variability in test methods, which should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations, especially for drugs with narrow pharmacotoxicity margins.

- Problème de rendu informatique (gestion d'une 4ème catégorie ?)
- Problème de diffusion et de communication

Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpital Henri Mondor, Créteil

=> Janvier 2019 : mise en place des nouveaux critères EUCAST

Nouvelles catégorie **sensible à forte exposition** rendue **I** sur l'antibiogramme.

Principale conséquence : *P aeruginosa* multi sensible aux bêta-lactamines rendu **I** à toutes les BL sauf méro, et ceftolozane/tazo

	Résultat	Unité	Val. de Réf.
Antibiogramme -			
: greffon renal gauche			
(R = Resistant - I = Sensible à forte dose - S = Sensible - selon le référentiel CA-SFM)			
			¹ : P.aeruginosa CIM (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	I		
AUGMENTIN	R		
TICARCLINE	I		
CLAVENTIN	I		
PIPERACILLINE	I		
TAZOCILLINE	I		
IMIPENEM	I		
MEROPENEM	S		
CEFOTAXIME	R		
CEFTAZIDIME	I		
CEFERIME	I		
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S		
AZTREONAM	I		
TOBRAMYCINE	I		
AMIKACINE	I		
LEVOFLOXACINE	I		
CIPROFLOXACINE	I		

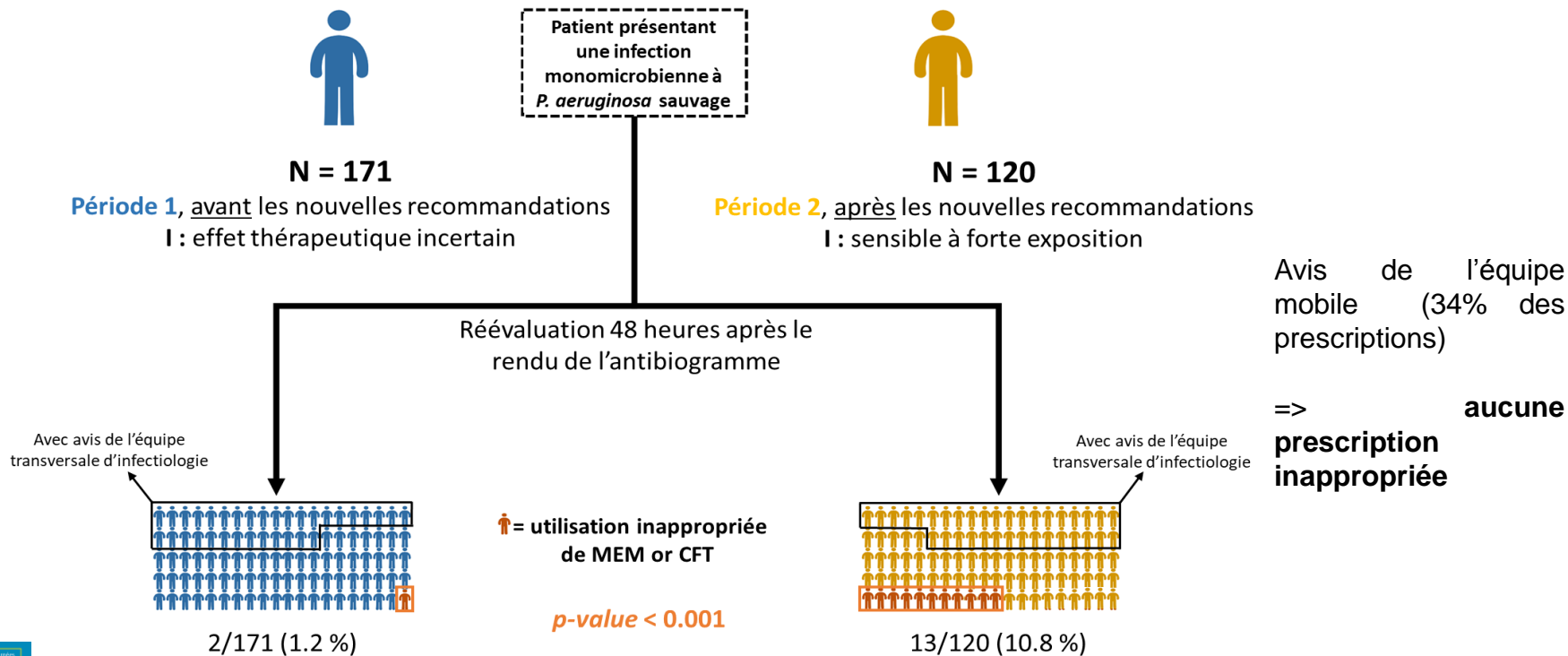
Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpital Henri Mondor, Créteil

- Communication commune par le laboratoire de bactériologie/ équipe mobile d'infectieux :
 - par mail de diffusion générale
 - directement auprès des principaux prescripteurs : réanimateurs, infectiologues, hématologues (staff...)
- Nature de l'information/communication :
 - définition de la nouvelle catégorie intermédiaire : sensible à forte exposition/posologie
 - document CASFM/EUCAST des propositions de fortes posologies
- Information systématique par les infectiologues de l'équipe mobile d'infectieux pour tous les avis de traitement des infections à P_{yo}

Impact sur la sur-prescription de méropénème pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sauvage ?

- **Design de l'étude** : rétrospective et multicentrique, au sein des 5 sites du même GH avec un service de bactériologie centralisé.
- **Période** : période 1 = 09/2017 à 01/2019 (anciennes recommandations) et période 2 = 02/2019 à 08/2020 (nouvelles recommandations).
- **Inclusions** : tous les patients traités pour une infection monomicrobienne à PA sauvage pour les BL, au cours d'une hospitalisation.
- **Critère de jugement principal** : taux de prescription de MEM ou de CFT à 48h après le rendu de l'antibiogramme

Impact sur la sur-prescription de méropénème pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sauvage ?



Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Mise au point tableau des posologies « local »

Tableau poso CASFM-EUCAST

V1.0. Janvier 2018 138

ANNEXE 6
Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CASFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; ces alternatives posologiques aboutissent à une exposition identique si l'activité est identique

Posologie	Posologie standard	Fortes posologies	Conditions particulières
Streptomycine	0,8 g i.v. M3 x 4 i.v.	1,2 à 12 M3 x 4 à 6 i.v.	Méningites Pour une dose de 2,4 g (4 M3) x 4 i.v. les doses de CM 30,00 mg/l sont atteintes Pneumonie à S. pneumoniae: les traitements sont fonction de la posologie Pour une dose de 3,6 g (6 M3) x 4 i.v. les doses de CM 40,5 mg/l sont atteintes Pour une dose de 2,4 (4 M3) x 4 i.v. ou de 3,6 (6 M3) x 6 i.v. les doses de CM 30 mg/l sont atteintes Pour une dose de 2,4 g (4 M3) x 6 i.v. les doses de CM 42 mg/l sont atteintes
Ampicilline	2 g x 4 i.v.	2 g x 4 i.v.	Méningites : 2 g x 6 i.v.
Ampicilline-sulbactam	0 g ampicilline + 1 g sulbactam 3 i.v.	0 g ampicilline + 1 g sulbactam x 6 i.v.	1
Amoxicilline	3 g x 3-4 i.v. 6 i.v. hebdom.	2 g x 6 i.v.	Méningites : 2 g x 6 i.v.
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg-1 g x 3	24 infections : uniquement forte posologie
Amoxicilline-acide clavulanique	0,5 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique x 3-4 i.v. 6 i.v. hebdom.	0,5 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique x 3-4 i.v.	
Amoxicilline-acide clavulanique oral	0,5 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique x 3	0,5 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique x 3	24 infections : forte posologie uniquement
Piperacilline	4 g x 3 i.v.	4 g x 4 i.v.	Pseudomonas spp. : forte posologie uniquement
Piperacilline-azobactam	4 g piperacilline + 0,5 g azobactam x 3 i.v.	4 g piperacilline + 0,5 g azobactam x 4 i.v.	Pseudomonas spp. : forte posologie uniquement

Tableau poso « local » adapté

- qq molécules supprimées
- non utilisées dans notre CHU
- ex : ceftaroline pas dispo
- ...

qq posos « réajustées » à la hausse

- ex : CRO HE : 4 g/j → 75-100 mg/kg/j
- ex : OXA 1x4g/j-1x6g/j → 150-200 mg/kg/j
- ...

Définitions **locales** des fortes posologies intégrées dans les **recommandations en lignes** du CHU

Expérience de la mise en place des nouveaux critères : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Aspect des comptes rendus en 2019

Escherichia coli	Ancienne formulation (2018)	Nouvelle formulation (2019)
Amoxicilline	Résistant	Résistant
Amoxicilline-ac.clavulanique (cystite)	Résistant	Résistant
Amoxicilline-ac.clavulanique (hors cystite)	Résistant	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Intermédiaire	Sensible à forte dose
Céfépime	Intermédiaire	Sensible à forte dose
Imipénème	Sensible	Sensible à dose standard
Ciprofloxacine	Sensible	Sensible à dose standard
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Sensible	Sensible à dose standard
...



Nouveaux commentaires (2019) :

Les posologies (doses standard et forte dose) sont consultables sur le site IntraHUS à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Posologies d'antibiotiques

En cas de cystite non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard.

Conclusions



- Définitions plus précises des catégories S et I
- Individualisation de l'incertitude (ZIT)
- Antibiogrammes plus fiables (plus de CMI)



- Difficulté de rendu informatique
- Problème de compréhension/diffusion (non-spécialistes)
- Risque écologique d'un mésusage des ATB

Conclusion : mise en place « intelligente » des nouveaux critères

- Risque de prescriptions inappropriées +++
- Définition consensuelle et pragmatique des fortes posologies : travail en cours SPILF/CASFM/SFPT
- Ne pas utiliser le I dans le rendu aux cliniciens mais « *sensible à forte posologie* » ET « *sensible à dose standard* »
- COMMUNICATION nationale et relais locaux : rôle des couples bactérioinfectiologues
- Et en ville ?