

Quand faut-il disposer d'une CMI ?

Dr Vincent FIHMAN, Unité de Bactériologie

Département de Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections

La réalisation d'un CMI repose sur deux postulats

■ La CMI serait le meilleur indicateur pour déterminer la sensibilité d'un isolat

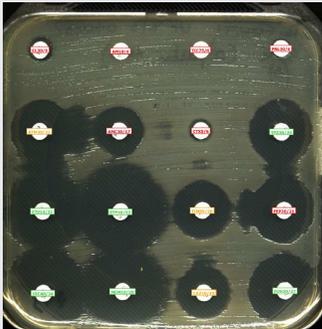
- ▶ Car l'antibiogramme standard peut être pris en défaut
- ▶ Car la CMI est une valeur numérique réputée fiable

■ La CMI permet une adaptation posologique personnalisée

- ▶ Pour garantir une efficacité à court terme
- ▶ Sur la base de cibles PK-PD bien établies

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Les différentes méthodes

	Antibiogramme S/SFP/R	Détermination CMI
Méthodes recommandées par EUCAST/CA-SFM	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé</p> 	
Méthodes commerciales		

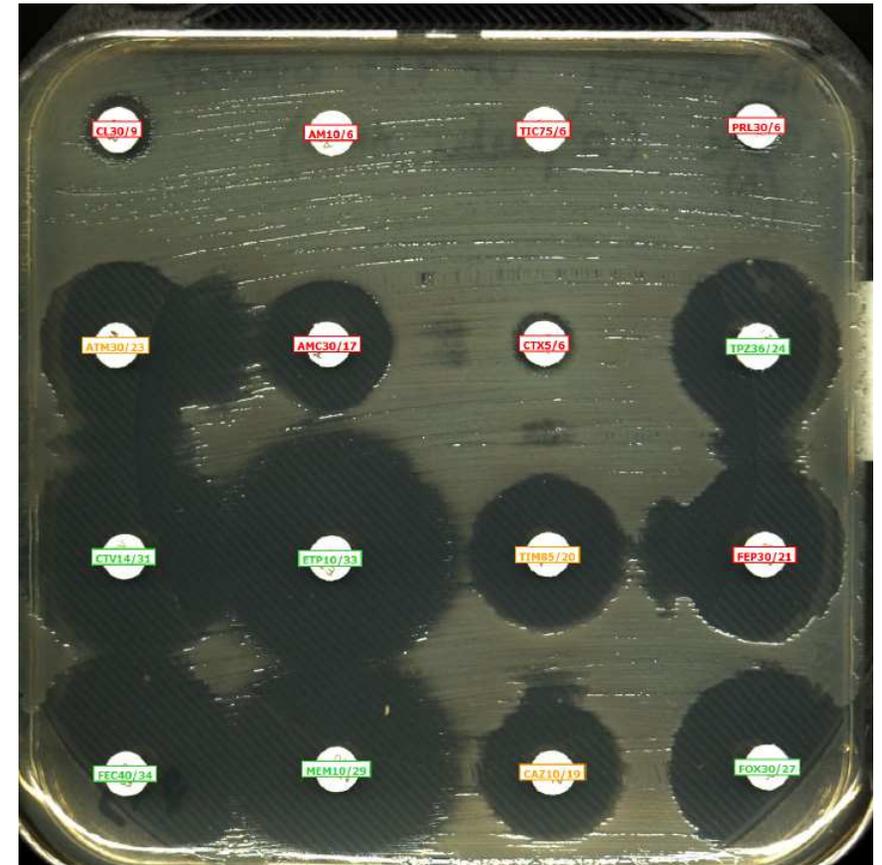
La méthode traditionnelle des disques de Kirby-Bauer

■ Méthode

- ▶ Préparation d'un inoculum en Sérum Physiologique de 10^8 UFC/mL (McFarland 0,5)
- ▶ Ecouvillonner une gélose Mueller Hinton dans 3 directions
- ▶ Déposer les disques imprégnés et incuber 16-48h selon la bactérie et les antibiotiques testés

■ Avantages

- ▶ Rapidité d'exécution
- ▶ Grand nombre d'antibiotiques testés simultanément
- ▶ Visualisation de synergie ou d'antagonisme : mécanismes de résistance de bas niveau
- ▶ Coût réduit : 2€ pour 16 antibiotiques



Escherichia coli BLSE, ECU Lecteur SIR ORION (I2A)
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, APHP

La méthode traditionnelle des disques de Kirby-Bauer

■ Méthode

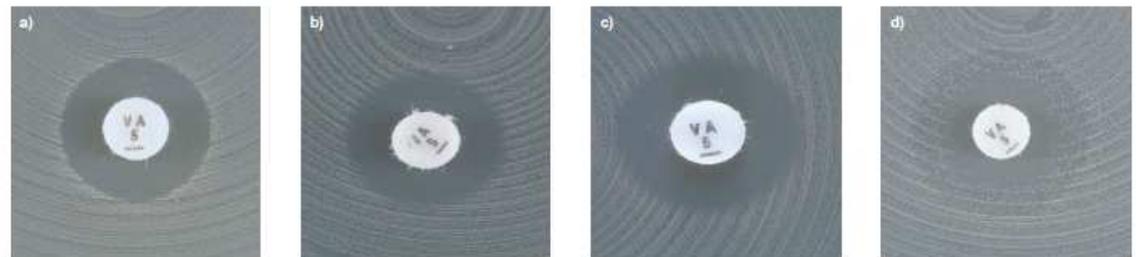
- ▶ Préparation d'un inoculum en Sérum Physiologique de 1 à 2×10^8 UFC/mL (McFarland 0,5)
- ▶ Ecouvillonner une gélose Mueller Hinton dans 3 directions
- ▶ Déposer les disques imprégnés et incuber 16-48h selon la bactérie et les antibiotiques testés

■ Avantages

- ▶ Rapidité d'exécution
- ▶ Coût réduit : 2€ pour 16 antibiotiques

■ Inconvénients

- ▶ Difficultés de lecture → mal standardisée

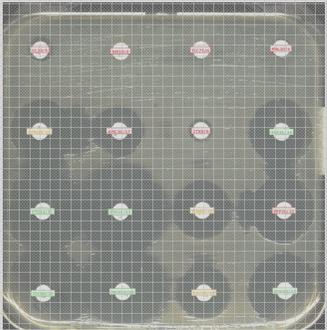
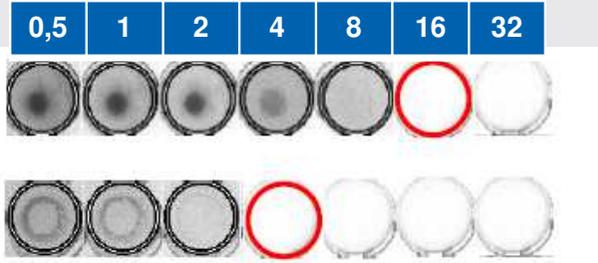


Exemples de zones d'inhibition pour *Enterococcus* spp. et la vancomycine.

a) Diamètre ≥ 12 mm avec une bordure nette. Rendre « sensible ».

b-d) Bordure floue ou présence de colonies dans la zone d'inhibition. Confirmer la résistance par PCR ou rendre « résistant », même si le diamètre est ≥ 12 mm.

Les différentes méthodes

	Antibiogramme S/SFP/R	Détermination CMI
Méthodes recommandées par EUCAST/CA-SFM	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé</p> 	<p>Méthode par microdilution en bouillon</p> 
Méthodes commerciales		

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

■ Méthode

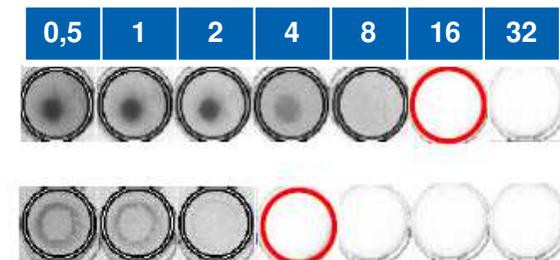
- ▶ Standardisée selon la Norme ISO 20776
- *Préparation de solutions d'antibiotiques dans différents solvants en fonction de la molécule*
- *Préparation de différentes concentrations d'antibiotiques en bouillon MH réparties dans des cupules de plaques de microdilution (50µL)*
- *Préparation d'un inoculum en solution saline à Mc Farland 0,5, dilué au 1/100^{ème} et réparti à raison de 50µL dans chaque cupule => Inoculum à 0,5 x 10⁶ UFC/mL*

■ Inconvénients

- ▶ Très longue à réaliser
- ▶ Réservée aux laboratoires spécialisés (CNR)

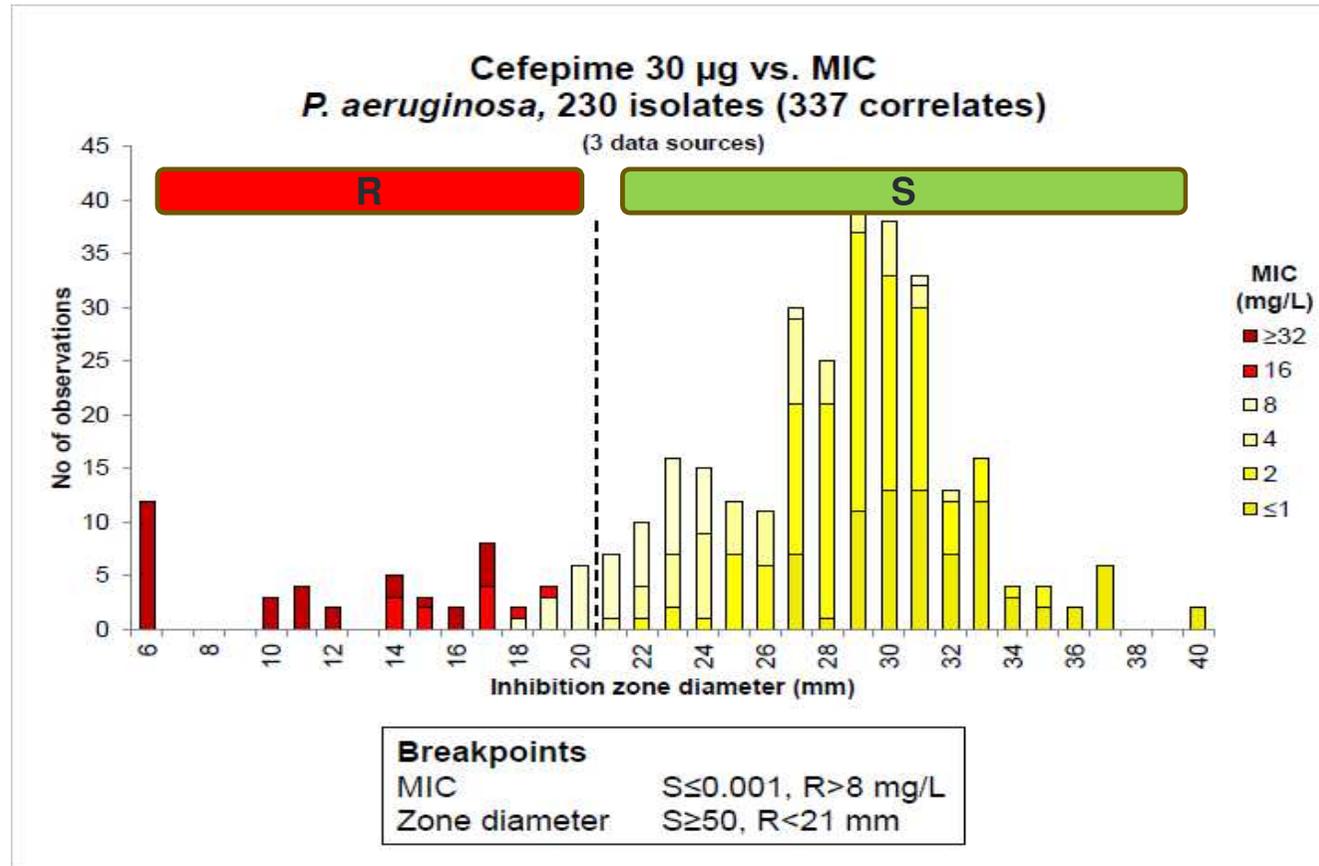
Tableau 2 — Préparation de dilutions de travail d'agents antimicrobiens à utiliser lors des essais de sensibilité de dilution en bouillon^[8]

Concentration de l'agent antimicrobien dans la solution mère mg/l	Volume de solution mère ml	Volume de bouillon ^a ml	Concentration d'agent antimicrobien obtenue mg/l
5 120	1	9	512
512	1	1	256
512	1	3	128
512	1	7	64
64	1	1	32
64	1	3	16
64	1	7	8
8	1	1	4
8	1	3	2
8	1	7	1
1	1	1	0,5
1	1	3	0,25
1	1	7	0,125



EUCAST reading guide for broth microdilution

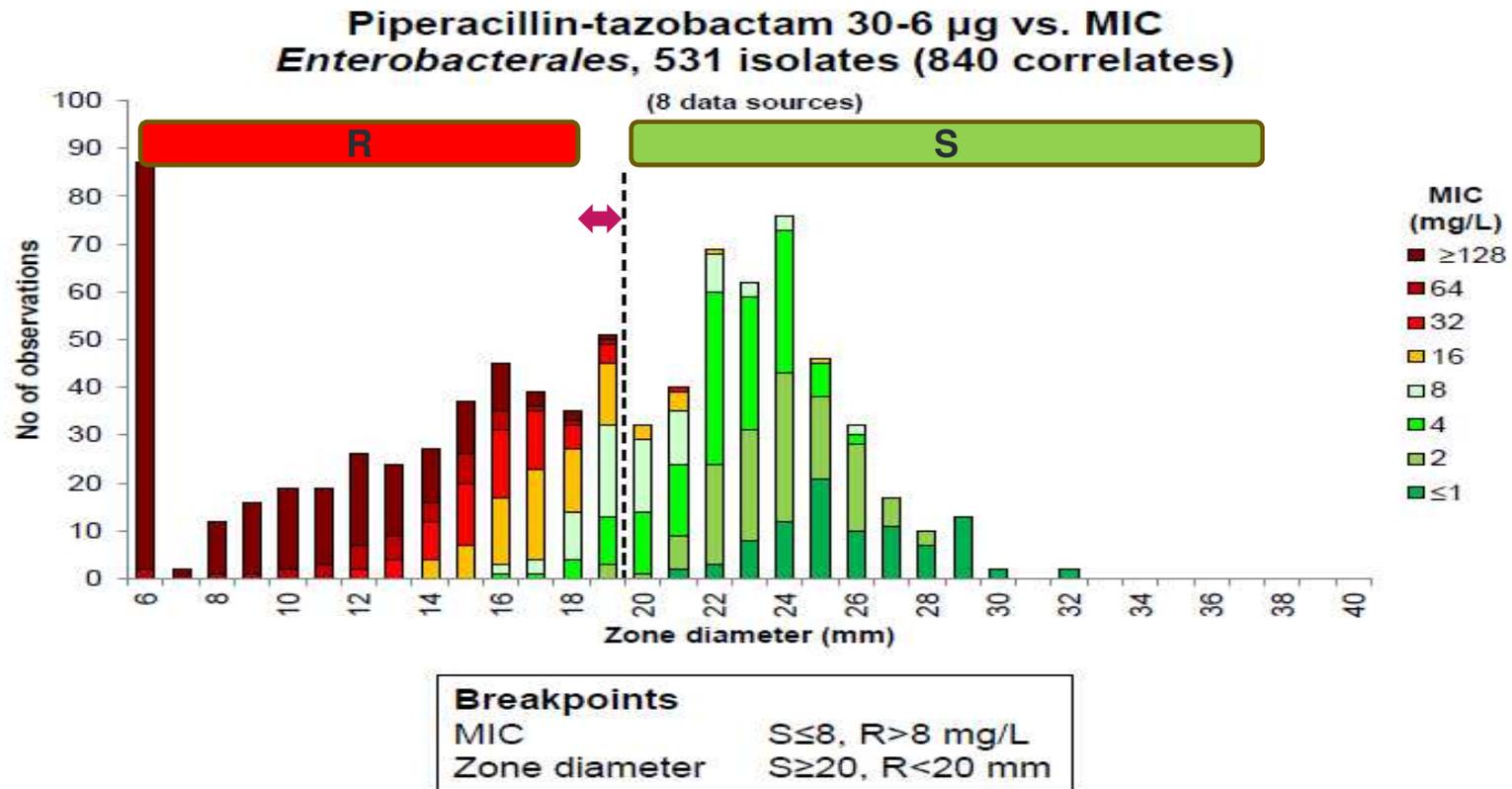
Corrélation CMI / Méthodes des disques



https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation

Corrélation CMI / Méthodes des disques

ZIT



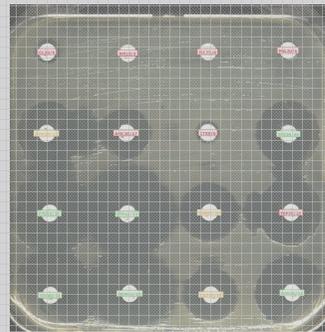
https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation

Les différentes méthodes

Méthodes recommandées par EUCAST/CA-SFM

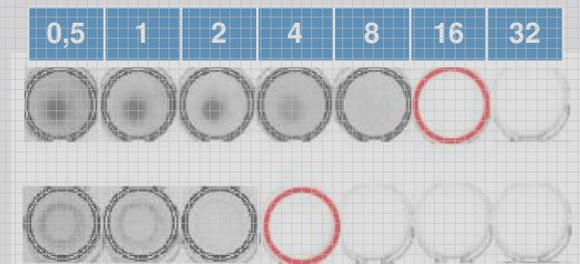
Antibiogramme S/SFP/R

Méthode par diffusion en milieu gélosé



Détermination CMI

Méthode par microdilution en bouillon



Méthodes commerciales

Méthodes automatisées

Automate
Vitek 2



Automate
Microscan



Les méthodes d'antibiogramme automatisées

■ VITEK® 2 (bioMérieux)

- ▶ Détermination de **CMI calculées** en fonction de la vitesse de croissance dans les cupules
- ▶ Résultats en 10-12h



■ Microscan (Beckman-Coulter)

- ▶ Détermination de **CMI vraies mais** sur une plage limitée de concentrations
- ▶ Résultats en 16-24h
- ▶ Coût : 5€ par panel



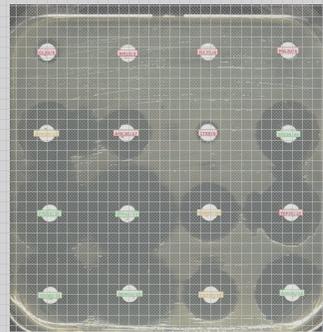
Les différentes méthodes

Méthodes recommandées par EUCAST/CA-SFM

Méthodes commerciales

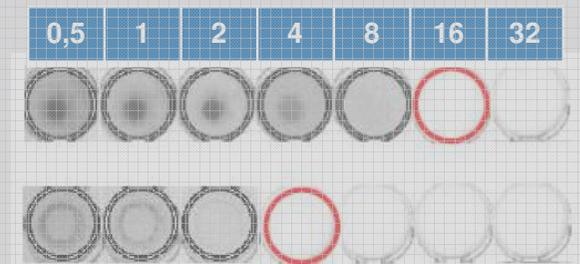
Antibiogramme S/SFP/R

Méthode par diffusion en milieu gélosé



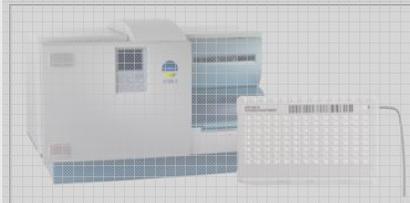
Détermination CMI

Méthode par microdilution en bouillon



Méthodes automatisées

Automate Vitek 2

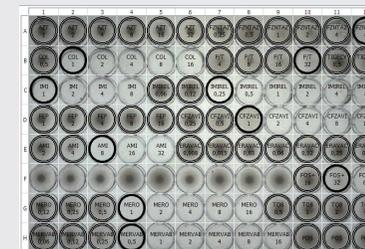


Automate Microscan



Méthodes manuelles

Sensititre



Diffusion en gradient



Les méthodes manuelles de déterminations de CMI

■ Plaques Sensititre (Thermo Fisher Scientific)

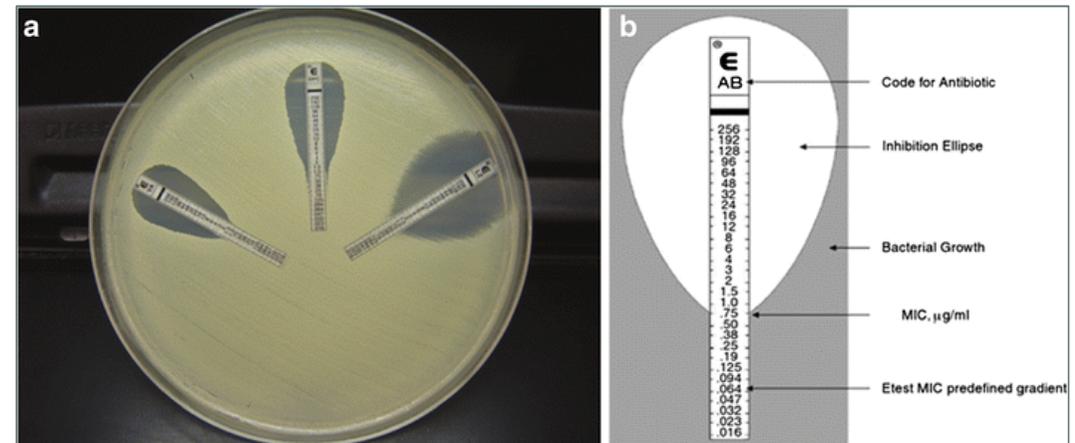
- ▶ CMI vraies sur plage étendue
- ▶ Panels personnalisables
- ▶ Coût : 6-10 € par panel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	AZT 1	AZT 2	AZT 4	AZT 8	AZT 16	AZT 32	FZNTAZ 0,25	FZNTAZ 0,5	FZNTAZ 1	FZNTAZ 2	FZNTAZ 4	FZNTAZ 8
B	COL 0,5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	P/T 4	P/T 8	P/T 16	P/T 32	TIGECY 0,5	TIGECY 1
C	IMI 1	IMI 2	IMI 4	IMI 8	IMIREL 0,06	IMIREL 0,12	IMIREL 0,25	IMIREL 0,5	IMIREL 1	IMIREL 2	IMIREL 4	IMIREL 8
D	FEP 1	FEP 2	FEP 4	FEP 8	FEP 16	CFZAVI 0,25	CFZAVI 0,5	CFZAVI 1	CFZAVI 2	CFZAVI 4	CFZAVI 8	CFZAVI 16
E	AMI 2	AMI 4	AMI 8	AMI 16	AMI 32	ERAVAC 0,008	ERAVAC 0,015	ERAVAC 0,03	ERAVAC 0,06	ERAVAC 0,12	ERAVAC 0,25	ERAVAC 0,5
F										FOS+ 16	FOS+ 32	FOS+ 64
G	MERO 0,12	MERO 0,25	MERO 0,5	MERO 1	MERO 2	MERO 4	MERO 8	MERO 16	TOB 0,5	TOB 1	TOB 2	TOB 4
H	MERVAB 0,06	MERVAB 0,12	MERVAB 0,25	MERVAB 0,5	MERVAB 1	MERVAB 2	MERVAB 4	MERVAB 8	MERVAB 16	POS	POS	POS

Souche de *P. aeruginosa*

■ Bandelettes en gradient par diffusion : E-test®-bioMérieux ou MIC-test® Liofilchem

- ▶ Réalisables en même temps que l'antibiogramme en disques, mais parfois peu lisible
- ▶ Adaptables pour chaque patient
- ▶ Coût : 4-6 € par antibiotique

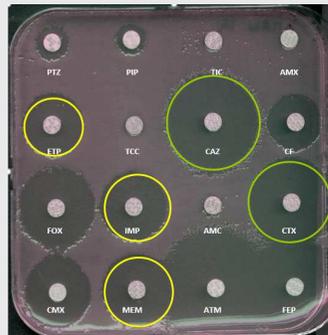


Les différentes méthodes

Méthodes recommandées par EUCAST/CA-SFM

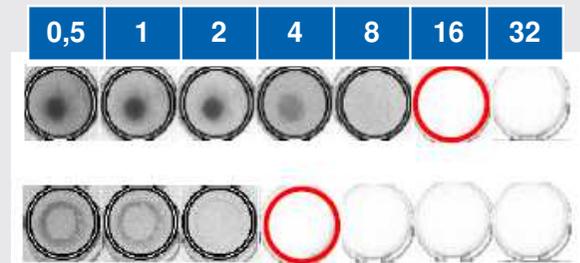
Antibiogramme S/SFP/R

Méthode par diffusion en milieu gélosé



Détermination CMI

Méthode par microdilution en bouillon



Méthodes commerciales

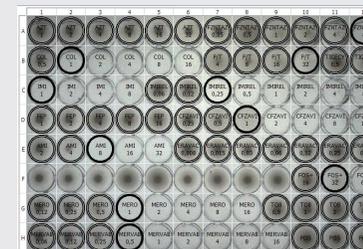
Automate
Vitek 2



Automate
Microscan



Sensititre



Diffusion
en gradient



L'antibiogramme standard en défaut ?

Les indications en Microbiologie

Microbiological Determinants	Bacteria of Concern	Antibiotic of Concern
Agar diffusion method as inappropriate for some antibiotics	Gram-positive bacteria	Daptomycin Dalbavancin Oritavancin Telavancin
	<i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin Teicoplanin Fosfomycin iv
	<i>Enterobacterales, P. aeruginosa, A. baumannii</i>	Colistin
+ Absence de diamètres critiques	<i>Nocardia</i> spp. <i>Mycobacterium</i> spp., ...	Tous

Les indications en Microbiologie

Microbiological Determinants	Bacteria of Concern	Antibiotic of Concern
Agar diffusion method as inappropriate for some antibiotics	Gram-positive bacteria	Daptomycin Dalbavancin Oritavancin Telavancin
	<i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin Teicoplanin Fosfomycin iv
	<i>Enterobacterales</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Colistin
Absence of detection of the resistance level to β -lactams	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (reduced susceptibility to penicillin strains) <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR * strains)	β -Lactams
Detection of low-level antibiotic resistance	<i>Salmonella</i> sp.	Ciprofloxacin

* beta-lactamase-negative ampicillin resistance.

Les indications en Microbiologie

Microbiological Determinants	Bacteria of Concern	Antibiotic of Concern
Agar diffusion method as inappropriate for some antibiotics	Gram-positive bacteria	Daptomycin Dalbavancin Oritavancin Telavancin
	<i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin Teicoplanin Fosfomycin iv
Absence of detection of the resistance level to β -lactams	<i>Enterobacterales</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Colistin
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (reduced susceptibility to penicillin strains) <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR * strains)	β -Lactams
Detection of low-level antibiotic resistance	<i>Salmonella</i> sp.	Ciprofloxacin
MIC creep	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomycin
Preserve broad-spectrum antibiotics	<i>Enterobacterales</i>	Piperacillin/tazobactam Cephalosporins

* beta-lactamase-negative ampicillin resistance.

Enterobacterales C3G-R et Tazocilline®

■ Essai MERINO

- ▶ RCT incluant 379 bactériémies à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistants à la Ceftriaxone **mais sensibles à Tazocilline® et Méropénème par la méthode d'antibiogramme**
- ▶ **CMI des isolats réalisées *a posteriori* par Etest®**
- ▶ Essai de non infériorité Tazocilline vs Méropénème sur la mortalité à J30

Variable	Died (%) (N=30)	Survived (%) (N=348)	Bivariable analysis		Multivariable analysis ^d	
			OR	One-sided 97.5% CI	aOR	One-sided 97.5% CI
<i>Meropenem</i>	7 (3.7)	184 (96.3)	<i>Meropenem as reference</i>			
<i>Piperacillin-tazobactam</i>	23 (12.3)	164 (87.7)	3.69	0-8.82	3.41	0-8.38

- ▶ « There was no clear relationship between piperacillin-tazobactam MIC and mortality in patients randomized to receive this drug. »

Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al.
JAMA 2018; 320:984–994.

Enterobacterales C3G-R et Tazocilline®

■ Analyse post-hoc des souches de MERINO

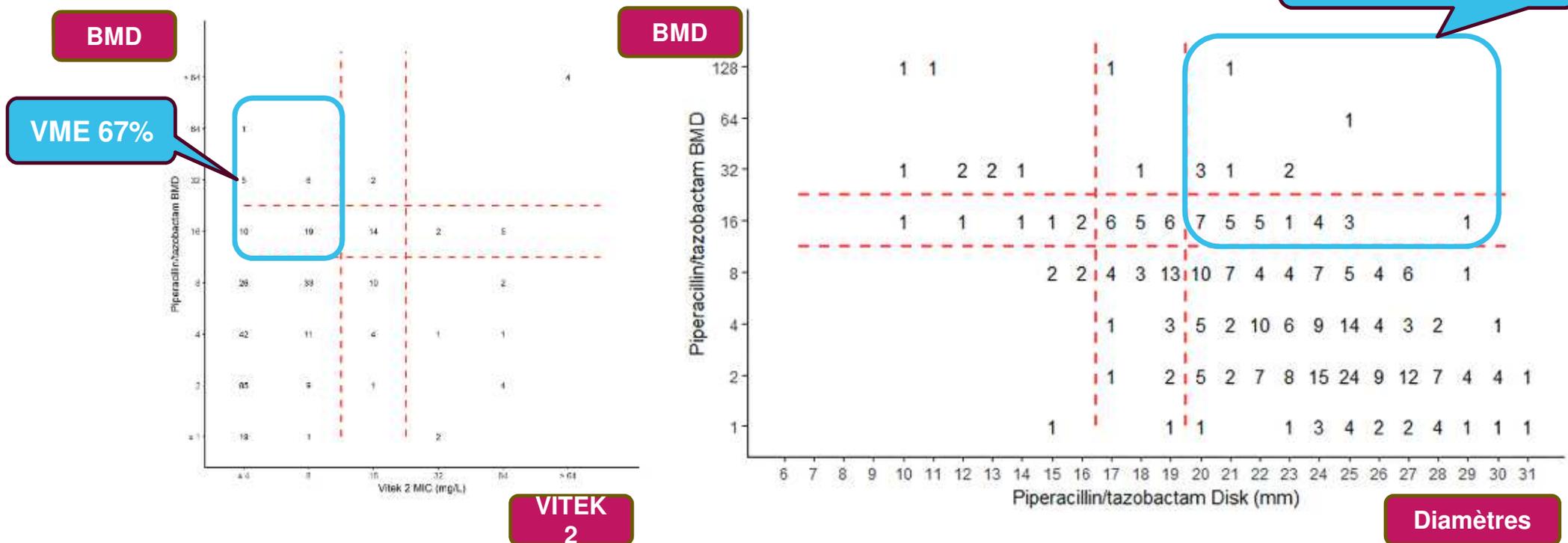


Figure 6. A, B. Piperacillin/tazobactam figures. Abbreviations: BMD, broth microdilution; MIC, minimum inhibitory concentration.

Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, et al. Clinical Infectious Diseases 2021; 73:e3842–e3850.

Enterobacterales C3G-R et Tazocilline®

■ Etude de reproductibilité de la CMI par microdilution avec différents fournisseurs de poudre d'antibiotiques

- ▶ 200 souches C3G-R,
- ▶ 41% de souches Tazo-R par OXA-1
- *La CMI retrouvée diffère d'au moins deux dilutions dans 20% des cas*

■ Et les nouveaux Etest® ?

- *Etest® surévalue la CMI de 1-2 dilutions*
- *Permet une meilleure discrimination des souches OXA-1*

=> Meilleure prédiction des souches OXA-1 positives

TABLE 2 Summary of categorical agreement for isolates using CLSI breakpoints, based on presence of *bla*_{OXA-1} gene

Resistance gene	N	% EA	% CA	VME	%	ME	%	MIN	%
<i>bla</i> _{OXA-1}	82	69.5	50.0	0	0	13	52.0	28	34.1
No <i>bla</i> _{OXA-1}	118	88.1	80.5	0	0	2	2.6	21	17.7
All	200	80.5	68.0	0	0	15	14.9	49	24.5

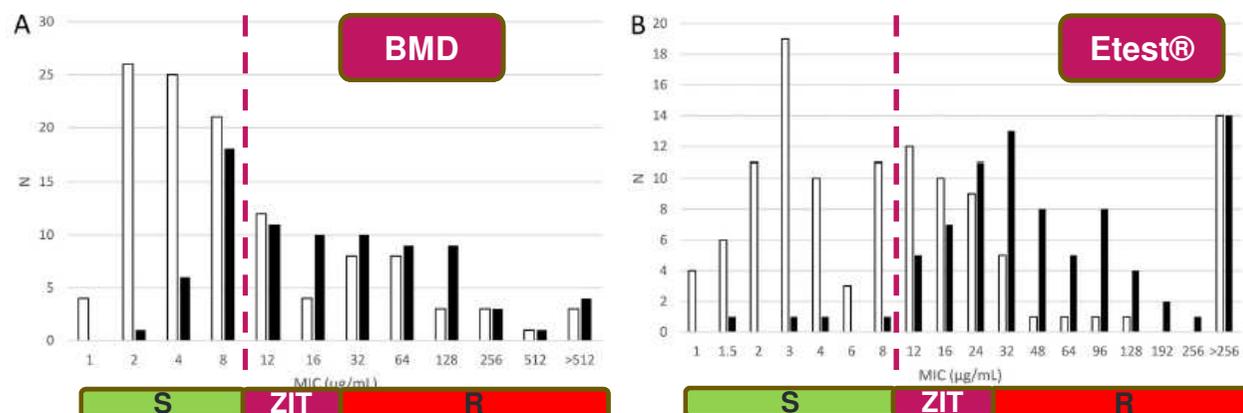
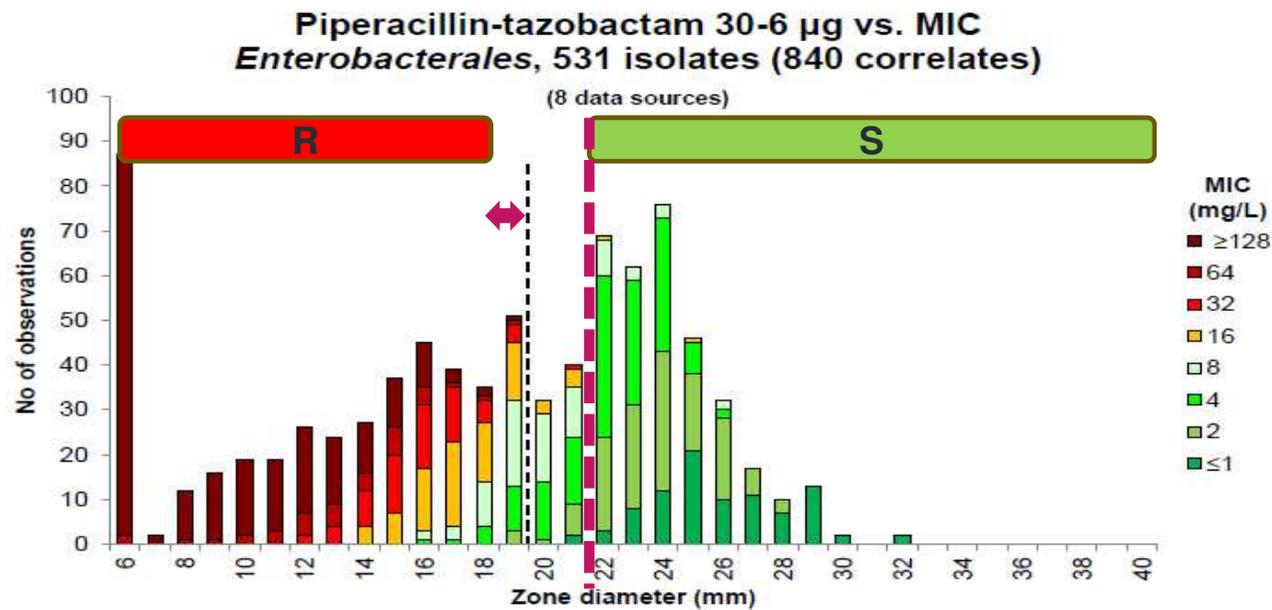


FIG 1 Piperacillin-tazobactam MICs by BMD mode (A) or ETEST (B), stratified by the presence (black bars) or absence (white bars) of *bla*_{OXA-1}.

Enterobacterales et Tazocilline®

■ Données EUCAST

ZIT



Diamètre ≥ 22 mm \leftrightarrow CMI ≤ 8 mg/L

https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation

Enterococcus faecium et Daptomycine

■ Etude d'évaluation de la reproductibilité de la méthode de référence BMD

▶ 40 isolats testés avec 3 milieux de culture différents dans 3 laboratoires

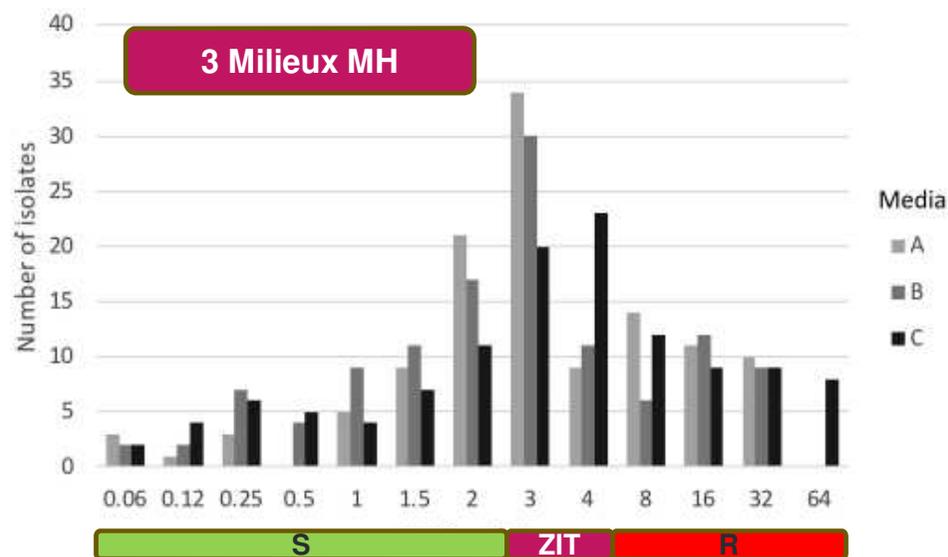


FIG 1 BMD MIC distribution, by testing media. White bars represent BBL, gray bars represent Difco, and black bars represent Oxoid brands of CA-MHB.

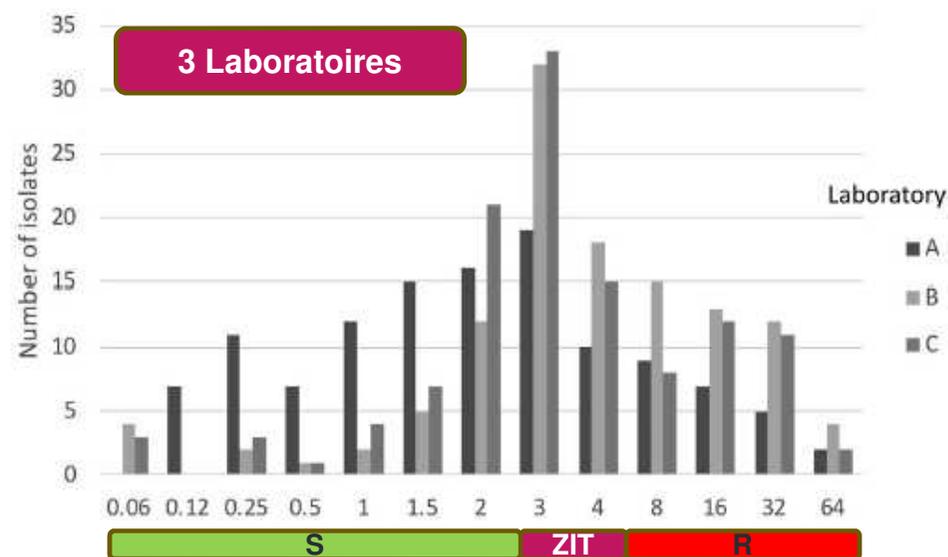
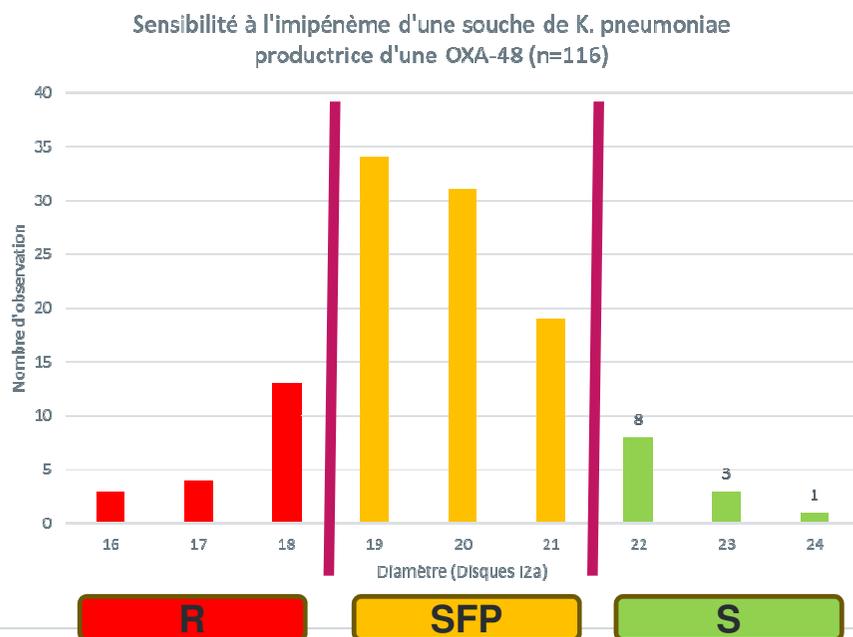


FIG 2 BMD MIC distribution, by testing site. White bars represent site A, gray bars represent site B, and black bars represent site C.

CQ 2017-2023 : *K. pneumoniae* OXA-48, CMI Impipénème = 4-8 mg/L

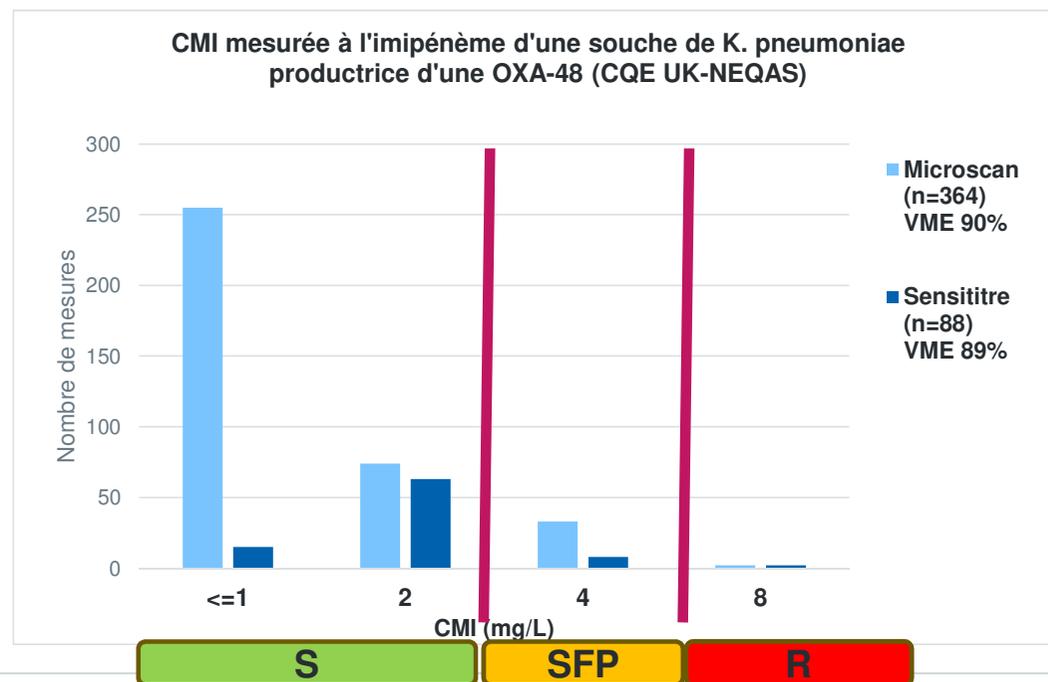
■ Antibiogramme par diffusion

▶ VME 10%



■ Détermination CMI par Microdilution

▶ VME 90%



Point d'étape n°1

- **L'antibiogramme standard est parfois pris en défaut pour prédire la sensibilité**
 - ▶ Antibiotiques diffusant mal dans la gélose
 - ▶ Bas niveau de résistance
 - ▶ Absence de diamètres critiques

- **MAIS ...la détermination d'une CMI rendue n'est pas obligatoirement plus performante**
 - ▶ Car les différentes méthodes donnent souvent des résultats discordants
 - ▶ Même la méthode de référence par microdilution présente des incertitudes de mesures parfois importantes

La CMI pour prédire l'efficacité

Les indications en Pharmacologie

	PK/PD Index	PK/PD Threshold for Efficacy	PK Threshold for Toxicity
β -Lactams	$\%fT_{>MIC}$	$100\% fT_{>4x MIC}$	Neurotoxicity: Cefepim: $C_{min} > 22$ mg/L $C_{ss} > 35$ mg/L Meropenem: $C_{min} > 64$ mg/L Piperacillin: $C_{ss} > 157$ mg/L, ^{\$} $C_{ss} > 360$ mg/L [6,44–47] Nephrotoxicity: Meropenem: $C_{min} > 44.5$ mg/L Piperacillin: $C_{min} > 453$ mg/L
Fluoroquinolones	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 125$ $C_{max}/MIC > 10-12$	[48,49]
Aminoglycosides	C_{max}/MIC	$C_{max}/MIC > 8-10$	Oto- and Nephrotoxicity: Gentamicin, tobramycin: $C_{min} > 1$ mg/L [50–52] Amikacin: $C_{min} > 5$ mg/L
Vancomycin	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 400$	Nephrotoxicity: $C_{min} > 20$ mg/L [20,21,53, $C_{ss} > 25$ mg/L 54]
Linezolid	$fAUC_{0-24}/MIC$ $\%fT_{>MIC}$	$AUC_{0-24}/MIC > 100$ $85\% fT > MIC$	Hematotoxicity: $C_{min} > 6$ mg/L [55]
Daptomycin	$fAUC_{0-24}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 666$	Myotoxicity: $C_{min} > 24$ mg/L [56]
Colistin	$fAUC_{0-24}/MIC$	Unclear	Nephrotoxicity: $C_{min} > 2.4$ mg/L [57]

C_{max} : peak concentration; C_{min} : trough concentration; C_{ss} : steady-state concentration (when the antibiotic is administered by continuous infusion). ^{\$} when used with tazobactam.

Magréault S, Jauréguy F, Carbonnelle E, Zahar J-R.
Antibiotics 2022; 11:1748.

S. aureus Meti-R et Vancomycine

■ Corrélation entre survie et CMI à la Vancomycine

- ▶ 414 épisodes de bactériémies à SARM sur 15 ans traités par vancomycine
- ▶ Posologie ajustée avec objectif $C_{\text{résiduelle}} \geq 10 \text{ mg/L}$
- ▶ CMI déterminée par Etest® *a posteriori*

- ▶ **L'objectif PK-PD AUC/MIC ≥ 350 était atteint pour une concentration résiduelle à 15 mg/L dans :**
 - 60% des cas pour une CMI = 1 mg/L
 - 0% des cas pour une CMI = 2 mg/L

Table 5. Factors independently associated with mortality in a logistic regression model of patients with episodes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia.

Factor	OR (95% CI)	P
Age, per year	1.02 (1.00–1.04)	.013
Receipt of corticosteroids	1.85 (1.04–3.29)	.034
Prognosis of underlying disease		
Nonfatal	1	
Rapidly fatal	1.81 (1.06–3.10)	.029
Ultimately fatal	10.2 (2.85–36.8)	<.001
Source of bacteremia		
Low risk	1	
Intermediate risk	2.18 (1.17–4.04)	.014
High risk	3.60 (1.89–6.88)	<.001
Treatment group		
VMIC1	1	
VMIC1.5	2.86 (0.87–9.35)	.08
VMIC2	6.39 (1.68–24.3)	<.001
NA	3.62 (1.20–10.9)	<.001
Shock	7.38 (4.11–13.3)	<.001

NOTE. NA, receipt of inappropriate empirical therapy; VMIC1, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1 $\mu\text{g/mL}$; VMIC1.5, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1.5 $\mu\text{g/mL}$; VMIC2, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 2 $\mu\text{g/mL}$.

Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:193–200.

S. aureus Meti-R et Vancomycine

■ Etude multicentrique rétrospective

- ▶ 104 patients bactériémiques à SARM avec des données de dosage de vancomycémie
- ▶ Détermination des CMI par BMD et Etest®

- ▶ Aucune différence de mortalité en fonction de la CMI à la vancomycine

Table 5. Mortality rate of patients with MRSA bacteraemia treated with vancomycin and monitored using serum levels according to their vancomycin MICs

Patients treated with vancomycin and monitored using vancomycin serum levels (N=104)	Cure, N=63, n (%)	Death, N=41, n (%)	P
Microdilution			
<1 (n=42)	28 (44.4)	14 (34.1)	0.30
≥1 (n=62)	35 (55.6)	27 (65.9)	
Etest			
<1.5 (n=36)	21 (33.3)	15 (36.6)	0.73
≥1.5 (n=68)	42 (66.7)	26 (63.4)	
Patients with vancomycin serum levels <15 mg/L (N=61)	Cure, N=39, n (%)	Death, N=22, n (%)	P
microdilution			
<1 (n=28)	17 (43.6)	11 (50)	0.62
≥1 (n=33)	22 (56.4)	11 (50)	
Etest			
<1.5 (n=22)	12 (30.8)	10 (45.5)	0.25
≥1.5 (n=39)	27 (69.2)	12 (54.5)	
Patients with vancomycin serum levels <10 mg/L (N=28)	Cure, N=19, n (%)	Death, N=9, n (%)	P
microdilution			
<1 (n=10)	6 (31.6)	4 (44.4)	0.5
≥1 (n=18)	13 (68.4)	5 (55.6)	
Etest			
<1.5 (n=10)	5 (26.3)	5 (55.6)	0.21
≥1.5 (n=18)	14 (73.7)	4 (44.4)	

Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67:1760–1768.

S. aureus Meti-R et Vancomycine

BMD
TABLE 1 Comparison of BMD with the automated systems and Etest MIC results

Consensus log ₂ MICs per BMD method	Susceptibility testing system (no. tested)	No. (%) of isolates with a log ₂ dilution variation ^a (compared to the reference BMD) of:				
		-2	-1	0	+1	+2
0.25 < MIC < 8	MicroScan prompt (210)	—	—	72 (34.3)	131 (62.4)	7 (3.3)
	MicroScan turbidity (207)	—	4 (1.9)	128 (61.8)	75 (36.2)	—
	Phoenix (210)	—	56 (26.7)	139 (66.2)	15 (7.1)	—
	Vitek 2 (210)	2 (1.0)	68 (32.3)	114 (54.3)	26 (12.4)	—
	Etest (210)	—	—	77 (36.7)	126 (60.0)	7 (3.3)

Autres méthodes
^a —, no value found at this dilution.

S. aureus Meti-R et Vancomycine

BMD
TABLE 1 Comparison of BMD with the automated systems and Etest MIC results

Consensus log ₂ MICs per BMD method	Susceptibility testing system (no. tested)	No. (%) of isolates with a log ₂ dilution variation ^a (compared to the reference BMD) of:				
		-2	-1	0	+1	+2
0.25 < MIC < 8	MicroScan prompt (210)	—	—	72 (34.3)	131 (62.4)	7 (3.3)
	MicroScan turbidity (207)	—	4 (1.9)	128 (61.8)	75 (36.2)	—
	Phoenix (210)	—	56 (26.7)	139 (66.2)	15 (7.1)	—
	Vitek 2 (210)	2 (1.0)	68 (32.3)	114 (54.3)	26 (12.4)	—
	Etest (210)	—	—	77 (36.7)	126 (60.0)	7 (3.3)
MIC = 0.5	MicroScan prompt (52)	—	—	8 (15.4)	37 (71.1)	7 (13.5)
	MicroScan turbidity (51)	—	—	15 (29.4)	36 (70.6)	—
	Phoenix (52)	—	—	44 (84.6)	8 (15.4)	—
	Vitek 2 (52)	—	—	38 (73.1)	14 (26.9)	—
	Etest (210)	—	9 (17.3)	37 (71.1)	6 (11.6)	—
MIC = 1	MicroScan prompt (120)	—	—	31 (25.8)	89 (74.1)	—
	MicroScan turbidity (118)	—	1 (0.8)	82 (69.5)	35 (29.7)	—
	Phoenix (120)	—	37 (30.8)	81 (67.5)	2 (1.7)	—
	Vitek 2 (120)	—	63 (52.5)	50 (41.7)	7 (5.8)	—
	Etest (210)	—	40 (33.3)	79 (65.9)	1 (0.8)	—
MIC = 2	MicroScan prompt (25)	—	—	23 (92.0)	2 (8.0)	—
	MicroScan turbidity (25)	—	3 (12.0)	21 (84.0)	1 (4.0)	—
	Phoenix (25)	—	19 (76.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	—
	Vitek 2 (25)	2 (8.0)	3 (12.0)	17 (68.0)	3 (12.0)	—
	Etest (25)	—	—	20 (80.0)	5 (20.0)	—

^a —, no value found at this dilution.

Autres méthodes

 Rybak MJ, Vidailiac C, Sader HS, et al
 Journal of Clinical Microbiology 2020; 51:2077–2081..

S. aureus Meti-R et Vancomycine

■ Avertissement du CASFM 2023

3. Pour *S. aureus* et la vancomycine, des échecs thérapeutiques ont été rapportés avec des souches de CMI > 1mg/L. Le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire précisant ce risque.

■ Courbes établies chez des patients en choc septique

■ Si votre laboratoire rend une CMI =1 mg/L (S)

- ▶ La CMI vraie est à 1 mg/L => Administration discontinuée toutes les 8 ou 12h
- ▶ La CMI vraie est à 2 mg/L => Administration discontinuée à déconseiller

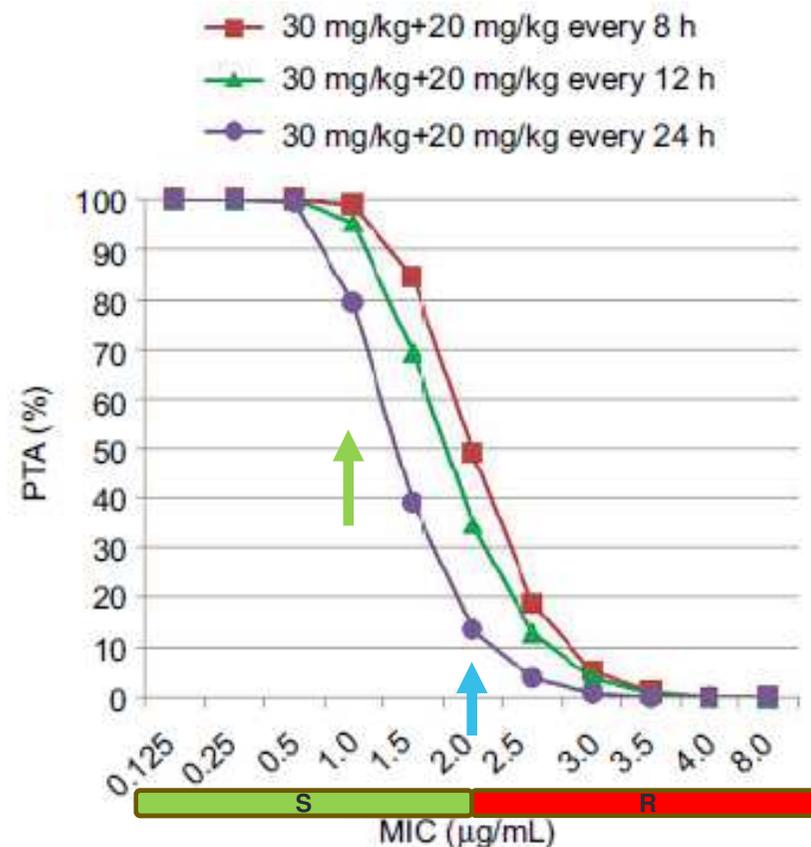
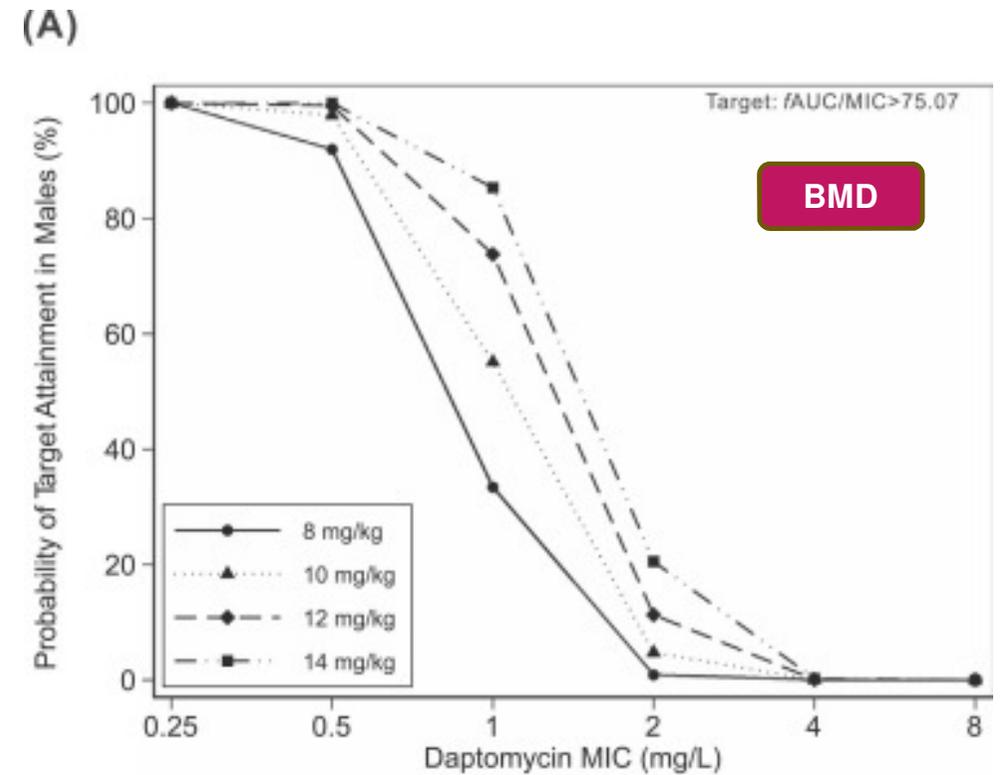
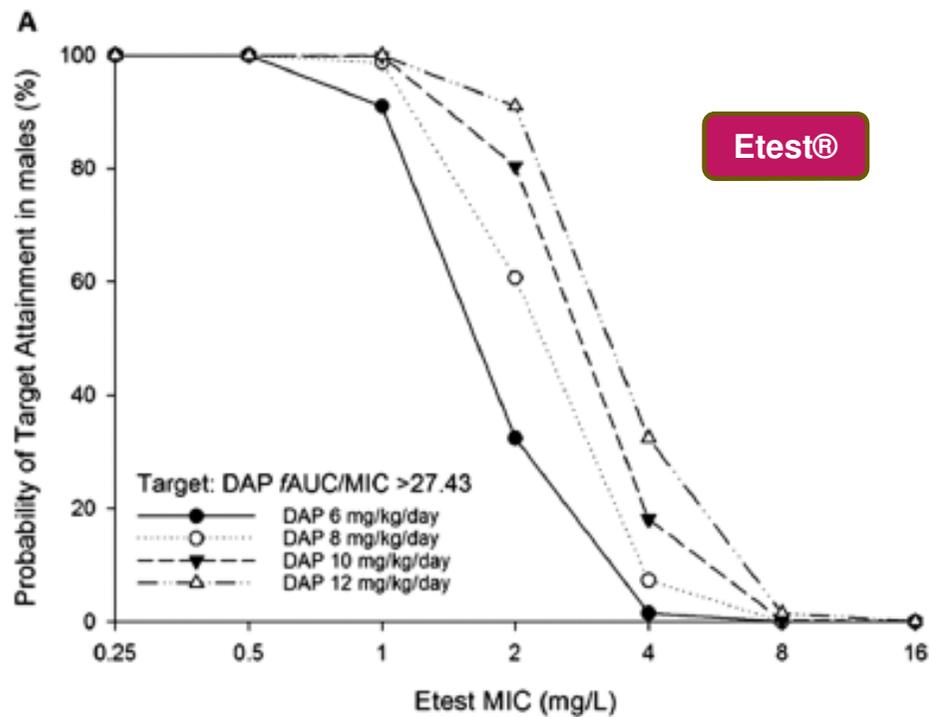


Figure 5 The probability of target attainments (PTA), achieving the target $AUC_{24}/MIC \geq 400$, with different MIC values of vancomycin for MRSA using different vancomycin dosage regimens.

Enterococcus faecium et Daptomycine

2 études = 2 cibles PK/PD différentes



Cibles thérapeutiques en réanimation ... et ailleurs

■ Les index PK-PD sont définis

- ▶ Sur modèle in vitro ou animal
- ▶ Sur volontaire sain
- ▶ Avec des souches sauvages sans hétérorésistance
- ▶ Avec des modalités d'administrations standards

■ De nombreuses études en réanimation montrent que ces cibles sont inadéquates

- ▶ Elimination rénale diminuée ou augmentée
- ▶ Hypoalbuminémie
- ▶ ECMO
- ▶ Perfusion continue ...

■ A chaque groupe de patients sa cible ?

Table 1. Pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for beta-lactam antibiotics for efficacy and toxicity

Beta-lactam class	PK/PD target (efficacy) ^a	PK/PD threshold for toxicity ^b
Penicillin	$\geq 50\%fT > \text{MIC}$	Variable depending on organ involved and type of beta-lactam. $fT > 6\text{--}10 \times \text{MIC}$ is considered toxic.
Cephalosporin	$40\% \text{--} 70\%fT > \text{MIC}$	
Carbapenem	$40\%fT > \text{MIC}$	
Monobactam	$50\%fT > \text{MIC}$	
Beta-lactam (all classes) threshold in critically ill	$100\%fT > \text{MIC}$ or $100\%fT > 4 \times \text{MIC}$	Neurotoxicity PIP: $C_{\min} > 361.4 \text{ mg/L}^{10}$ MEM: $C_{\min} > 64.2 \text{ mg/L}^{10}$ FLX: $C_{\min} > 125.1 \text{ mg/L}^{10}$ FEP: $C_{\min} > 20 \text{ mg/L}^{29-35}$ FEP: $C_{ss} > 60 \text{ mg/L}^{36}$ Nephrotoxicity PIP: $C_{\min} > 452.65 \text{ mg/L}^{10}$ MEM: $C_{\min} > 44.45 \text{ mg/L}^{10}$

^aTargets for efficacy based on animal studies, *in vitro* studies and some clinical studies; FLX, flucloxacillin.

^bNo clear toxicity threshold has been identified, threshold values derived from observational pharmacokinetic and retrospective studies.

Point d'étape n°2

- **La détermination d'une CMI à l'échelle individuelle est une estimation**
 - ▶ Elle peut être sous évaluée d'une à deux dilutions selon les méthodes
 - ▶ Il faut tenir compte de ces erreurs de mesures lors de l'utilisation éventuelle.

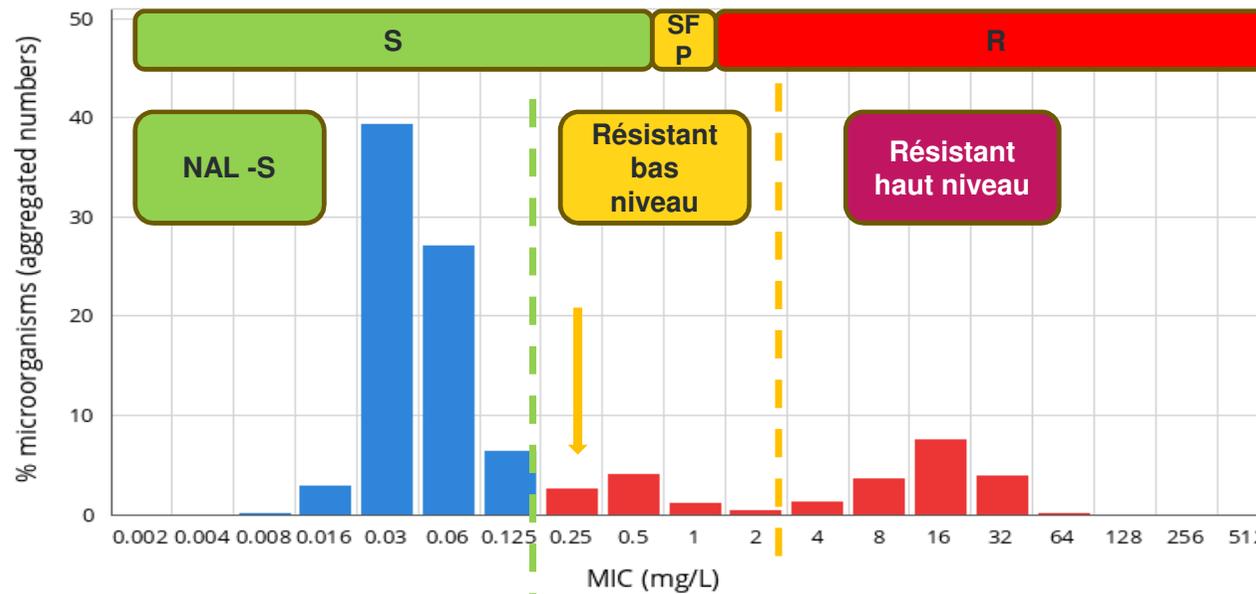
- **Les cibles PK/PD ont été définies sur des bases mouvantes**
 - ▶ Selon la méthode de CMI utilisée dans l'étude
 - ▶ Selon le type de patients sélectionnés dans l'étude

Se concentrer sur ce qui marche

Utiliser les ECOFF !

Levofloxacin / Escherichia coli International MIC distribution - Reference database 2024-05-30 Based on aggregated distributions

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): 0.125 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.125 mg/L

Confidence interval: 0.03 - 0.25
2778 observations (5 data sources)

<https://mic.eucast.org/search/>

L'utilité des ECOFF en réanimation

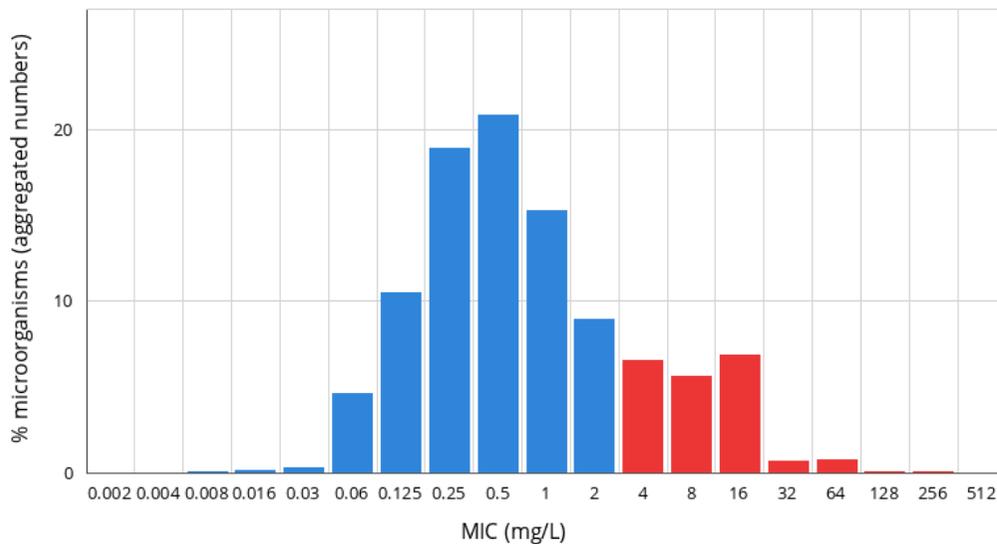
Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations ^a		MIC threshold ^f [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80* mg/L ⁵ Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L ⁵ Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ⁵⁵	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L ⁵ Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L ⁵ Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ⁵⁵⁵	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L ⁵ Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

L'utilité des ECOFF en réanimation

Meropenem / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC distribution - Reference database 2024-06-09
Based on aggregated distributions

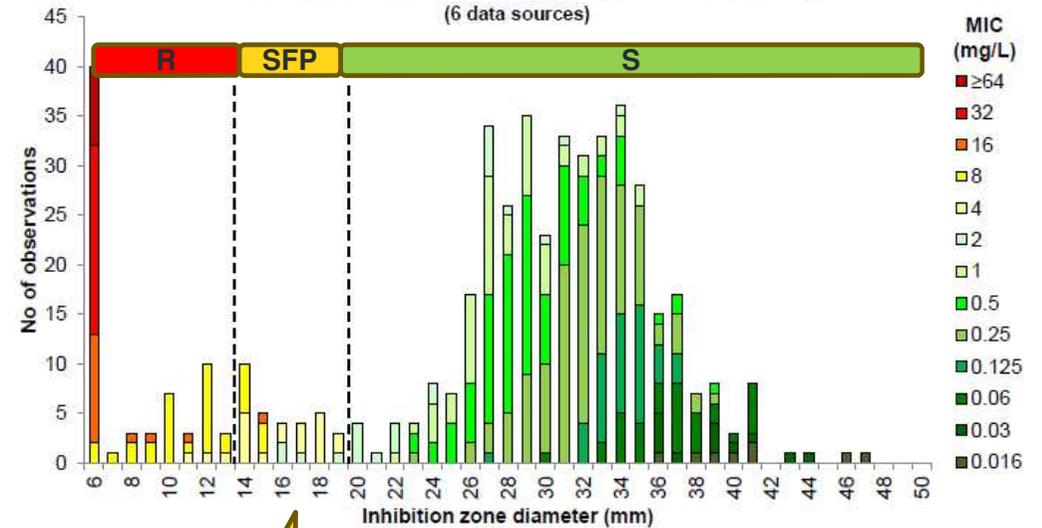
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



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

Confidence interval: 2 - 16
57547 observations (58 data sources)

Meropenem 10 μ g vs. MIC
P. aeruginosa, 263 isolates (487 correlates)
(6 data sources)



Breakpoints (non-meningitis)
MIC $S \le 2, R > 8$ mg/L
Zone diameter $S \ge 20, R < 14$ mm

**2 g * 3
en perfusions de 3-8h**

Ce qui marche vraiment

■ Meta-analyse lors de bactériémies : Associer

▶ Tests de diagnostic rapide

• *MALDI-TOF*

• *Biologie moléculaire avec information sur la résistance (mecA)*

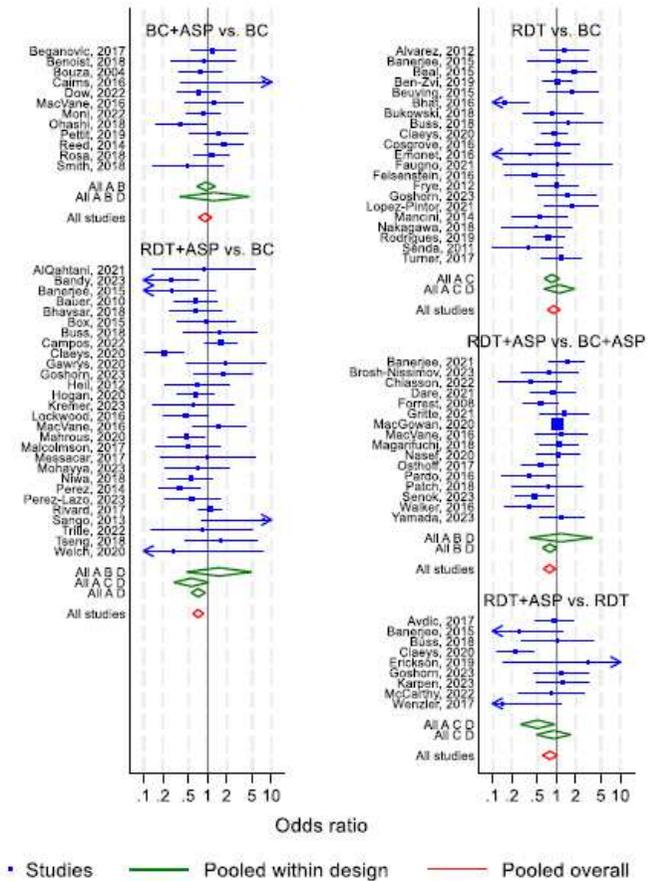
▶ Programme d'AMS

■ Réduction de la durée de séjour

■ Réduction de la mortalité à J30

**Agir vite
avant l'antibiogramme ou les CMI**

6f) NMA for mortality



Test of consistency: $\chi^2(6)=4.13, P=0.659$

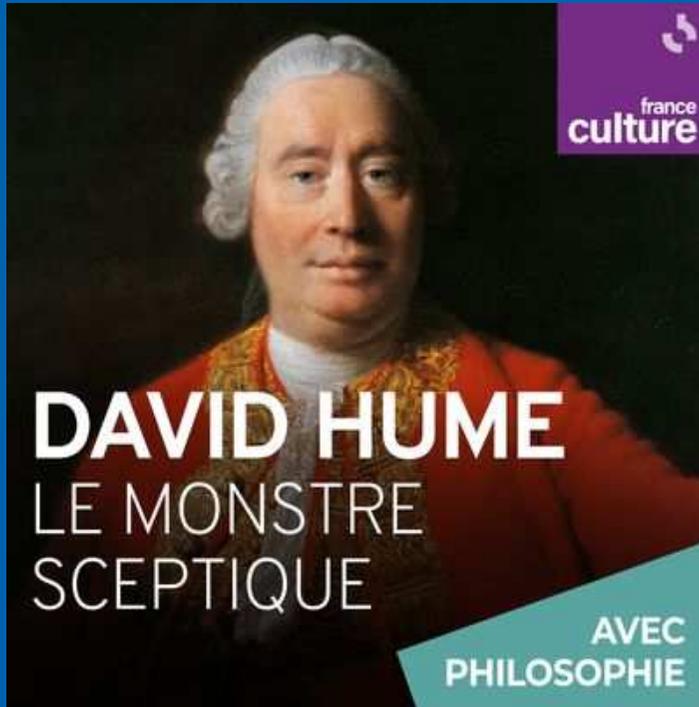
Peri AM, Chatfield MD, Ling W, et al.
Clinical Infectious Diseases 2024; :ciae234.

En résumé

- **Faire des CMI quand l'antibiogramme standard n'est pas réalisable ou si les résultats sont inattendus**
 - ▶ Connaître les méthodes qui fonctionnent ; aucune n'est parfaite
 - ▶ Contrôler des résultats par différentes méthodes

- **La plupart du temps, un antibiogramme standard et un dialogue clinico-biologique suffisent pour**
 - ▶ Distinguer une souche sauvage d'une souche présentant un mécanisme de résistance
 - ▶ Alerter le clinicien sur une sensibilité anormale (catégories SFP ou ZIT)
 - ▶ La CMI sera toujours une estimation et non une valeur « vraie ».

- **Concentrer ses efforts sur la rapidité de résultats et le conseil**
 - ▶ MALDI-TOF
 - ▶ Tests moléculaires
 - ▶ Antibiogrammes rapides en 6 heures : Quantamatrix®, Specific Dx®, ...



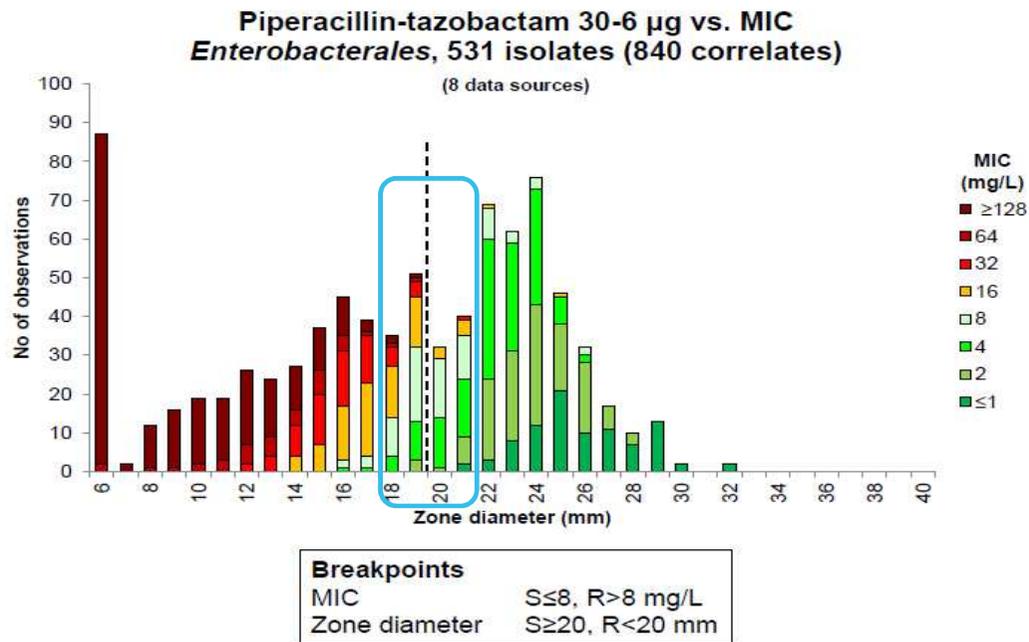
Le savoir n'est qu'un ensemble de croyances

Croyez-vous encore qu'une CMI vous serait utile ?

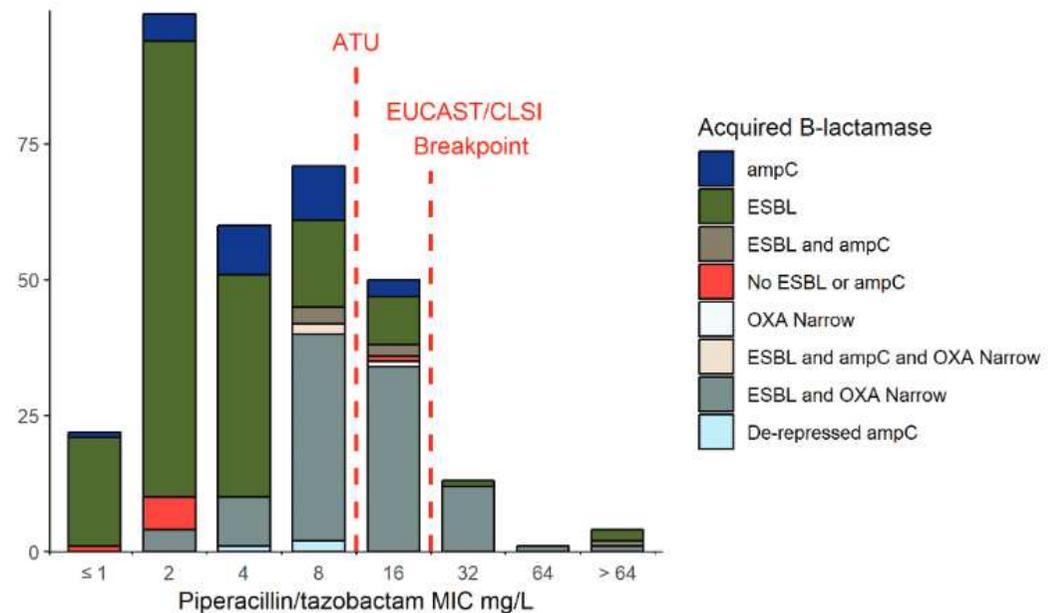
Suppléments

Enterobacterales BLSE et Tazocilline®

■ EUCAST



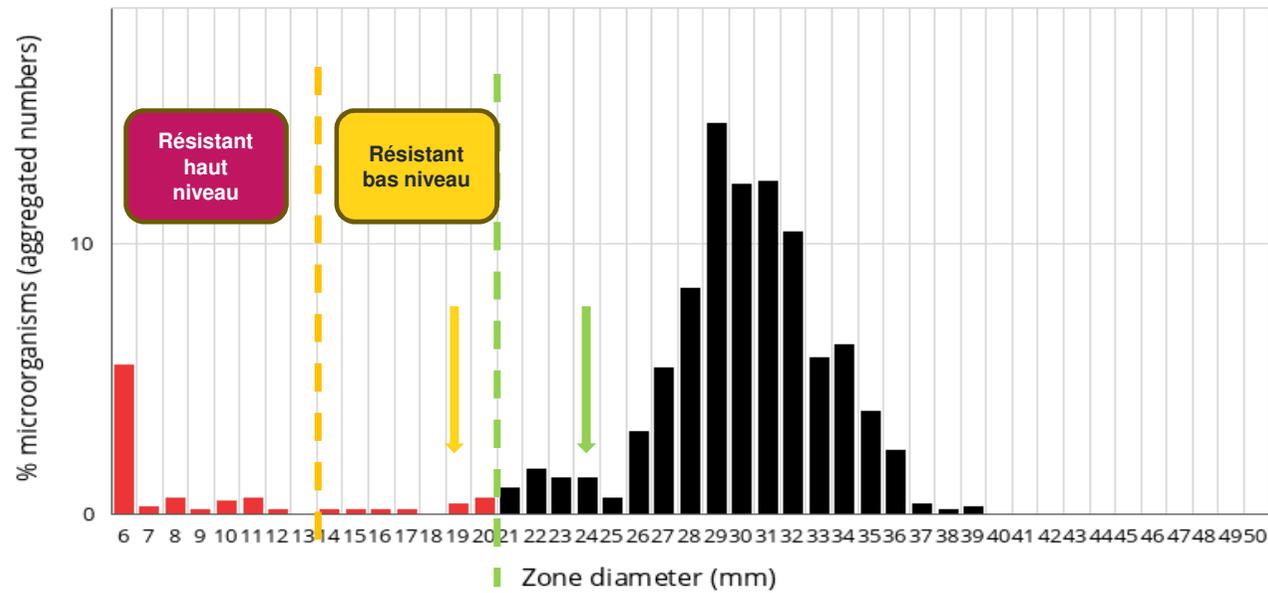
■ Analyse post-hoc des souches de MERINO



Utiliser les ECOFF !

Levofloxacin / Escherichia coli
 International zone diameter distribution - Reference database 2024-05-30
 EUCAST disk diffusion method
Based on aggregated distributions

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

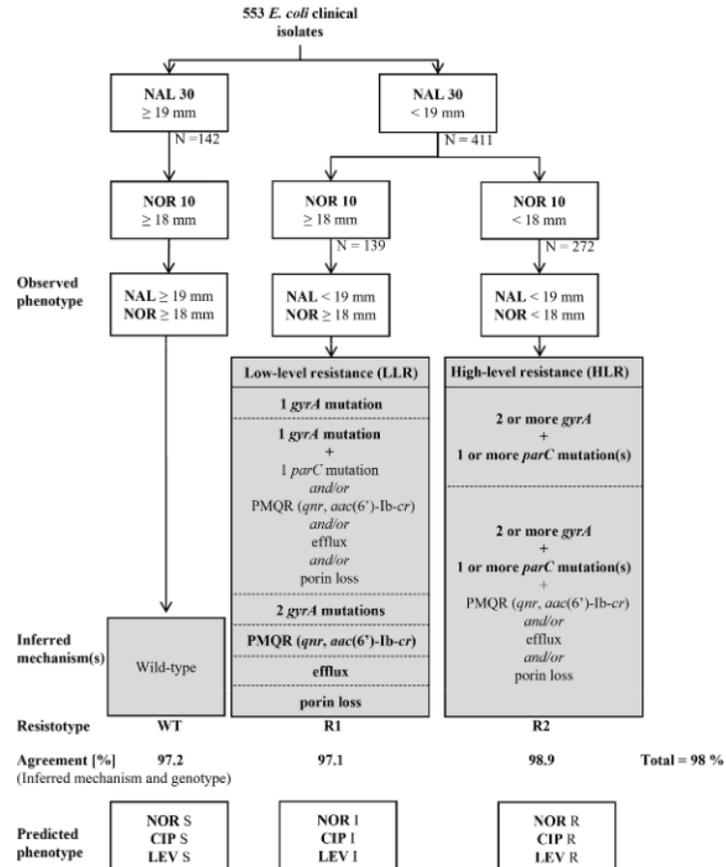


Disk content: 5
 Epidemiological cut-off (ECOFF): (21) mm
 Wildtype (WT) organisms: ≥ 21 mm

Confidence interval: 21 - 22
 850 observations (3 data sources)

<https://mic.eucast.org/search/>

Prédiction de la sensibilité aux FQ chez E. coli



Imkamp F, Bodendoerfer E, Mancini S.
Antibiotics (Basel) 2023; 12:1119.

Variabilité de la mesure de CMI

■ Exemple de la sensibilité de *S. aureus* au Linézolide

- ▶ 5 laboratoires utilisant des réactifs communs fournis par l'investigateur
- ▶ 22 souches testées 4 fois par Etest® réparties en groupe 1 = CMI_{moy} = 2,5 et groupe 2 avec CMI_{moy} = 1,4 mg/L

Table 3. Results of two-way ANOVA with laboratory and strain as fixed effects for the total dataset and subset 1 (non-GISA) and subset 2 (GISA)^a

	Observations (n)	Sum of squares (% of total error)			Explained	R ²	Unexplained assay variation
		total variation	strain variation	laboratory variation			
Total	440	227.82 (100%)	109.22 (47.9%)	23.57 (10.3%)	132.79 (58.3%)	0.58	95.03 (41.7%)
Subset 1	200	75.18 (100%)	13.38 (17.8%)	13.53 (18.0%)	26.91 (35.8%)	0.36	48.27 (64.2%)
Subset 2	240	85.98 (100%)	29.18 (33.9%)	14.31 (16.6%)	43.48 (50.6%)	0.51	42.48 (49.4%)

- *Les variations inter-laboratoires représentent 10,3% des variations de résultats*
- *Les variations intra-laboratoires représente 41,7 % des variations de résultats*
- *Le niveau de CMI influence également les taux d'erreur*